

C3-substituoitujen indolien hapettavat synteesit *N*-substituoiduista 2-alkenyylaniliineista

Juho Koivula

Maisterintutkielma

Kemian ja molekyyli­tieteiden maisteriohjelma

Synteesi ja analyysi

Helsingin yliopisto

Huhtikuu 2021



HELSINGIN YLIOPISTO
HELSINGFORS UNIVERSITET
UNIVERSITY OF HELSINKI

MATEMAATTIS-LUONNONTIEDELLINEN TIEDEKUNTA
MATEMATISK-NATURVETENSKAPLIGA FAKULTETEN
FACULTY OF SCIENCE

Tiedekunta – Fakultet – Faculty		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree programme	
Matemaattis-luonnontieteellinen		Kemian ja molekyyli­tieteiden maisteriohjelma	
Opintosuunta – Studienriktning – Study track			
Tekijä – Författare – Author			
Juho Koivula			
Työn nimi – Arbetets titel – Title			
C3-substituoitujen indolien hapettavat synteesit N-substituoiduista 2-alkenyylaniliineista			
Työn laji – Arbetets art – Level		Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages
Maisterintutkielma		Huhtikuu 2021	149
Tiivistelmä – Referat – Abstract			
<p>Kirjallisuuskatsauksessa käydään läpi erilaisia menetelmiä C3-substituoitujen indolien synteesiin 2-alkenyylaniliinityypisistä lähtöaineista, joiden bentsyylinen asema oli substituoitu. Erityistä huomiota kiinnitetään menetelmiin, joiden reaktiomekanismeiksi ehdotettiin radikaalimekanismeja. Myös näitä ehdotettuja radikaalimekanismeja esitellään tutkielmassa.</p> <p>Kokeellisessa työssä tutkittiin C3-substituoitujen indolien hapettavaa synteesiä hiilikatalyytin avulla. Lähtöaineina käytettiin bentsyylisesti aryyli­substituoituja 2-alkenyylaniliinijohdannaisia. Joidenkin lähtöaineiden tyypeen oli kiinnitetty metoksipyridiini, jonka kiinnitystä varten kehitettiin Buchwald-katalyyssi. Hiilikatalyyssit tuottivat hyviä saantoja. Korkea elektronitiheys, etenkin aniliinin bentseenirenkaan ja/tai tyypen aromaattisen substituentin korkea elektronitiheys, oli eduksi. Reaktion mekanismin ehdotetaan alkavan hapettumisella radikaalikationiksi, ja näitä hapetus­potentiaaleja laskettiin aiemmin raportoidun menetelmän mukaisesti. Mikäli indolin 5-renkaan substituu­tiot (N1, C2, C3) olivat tarpeeksi samankaltaisia, korkea elektronitiheys, matala hapetus­potentiaali ja hyvä saanto korreloivat. Indolin 5-renkaan substituu­tio on kuitenkin merkittävämpi tekijä kuin hapetus­potentiaali ja/tai korkea elektronitiheys. Pyridiini tyypen suojaryhmänä toimi katalyyssissä ja se onnistuttiin poistamaan helposti. Metoksipyridiini toimi katalyyssissä hyvin, mutta sen kvantitatiivinen poistaminen ei onnistunut.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Helsingin yliopiston digitaaliset aineistot / E-Thesis			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Lyhenneluettelo

1 Johdanto	5
2 Kirjallisuuskatsaus	5
2.1 Yleiset indolisynteesimenetelmät	6
2.2 Metallikatalyysit 3-substituoituihin indoleihin	10
2.2.1 Optimointi ei-vinyylisille lähtöaineille	13
2.2.2 Indoli sivutuotteena	15
2.3 Hypervalenttinen jodi katalyyttinä	18
2.3.1 Molekulaarinen jodi	19
2.4 Brønsted-happokatalysoidut indolisynteesit	23
2.5 Muut katalyyttiset menetelmät indolisynteseihin	28
2.6 Radikaalireaktiot	32
2.7 Vaihtoehtoiset menetelmät tuottaa indolin C3-substituutio	48
2.8 Yhteenveto	50
3 Kokeellinen työ	52
3.1 Lähtöaineiden synteesit	52
3.2 Hiilikatalyyysi	56
3.3 Muita kokeita	58
3.4 Laskennalliset tutkimukset	60
3.5 Johtopäätökset	65
3.6 Laboratoriomenetelmät	67
Viitteet	85
Liitteet	89

Lyhenneluettelo

BHT = butyloitu hydroksitolueeni = 2,6-di-*tert*-butyyli-4-metyylifenoli

BuLi = butyyli-litium

CDCl₃ = deuteroitu kloroformi

COSMO = conductor-like screening model

DDQ = 2,3-dikloori-5,6-disyano-1,4-bentsokinoni

DFT = density functional theory = tiheysfunktionaaliteoria

DMTST = dimetyyli(metyylitio)sulfonium triflaatti

dppf = 1,1'-bis(difenyylifosfiino)ferroseeni

GC-MS = gas chromatography – mass spectrometry = kaasukromatografiamassaspektrometria

HRMS = high resolution mass spectroscopy = korkean erotuskyvyn massaspektrometria

LDA = litiumdi-isopropyylimidi

NMR = nuclear magnetic resonance = ydinmagneettinen resonanssi

PPTS = pyridinium *p*-tolueenisulfonaatti

TEMPO = (2,2,6,6-tetrametyylipiperidin-1-yyli)oksyyli

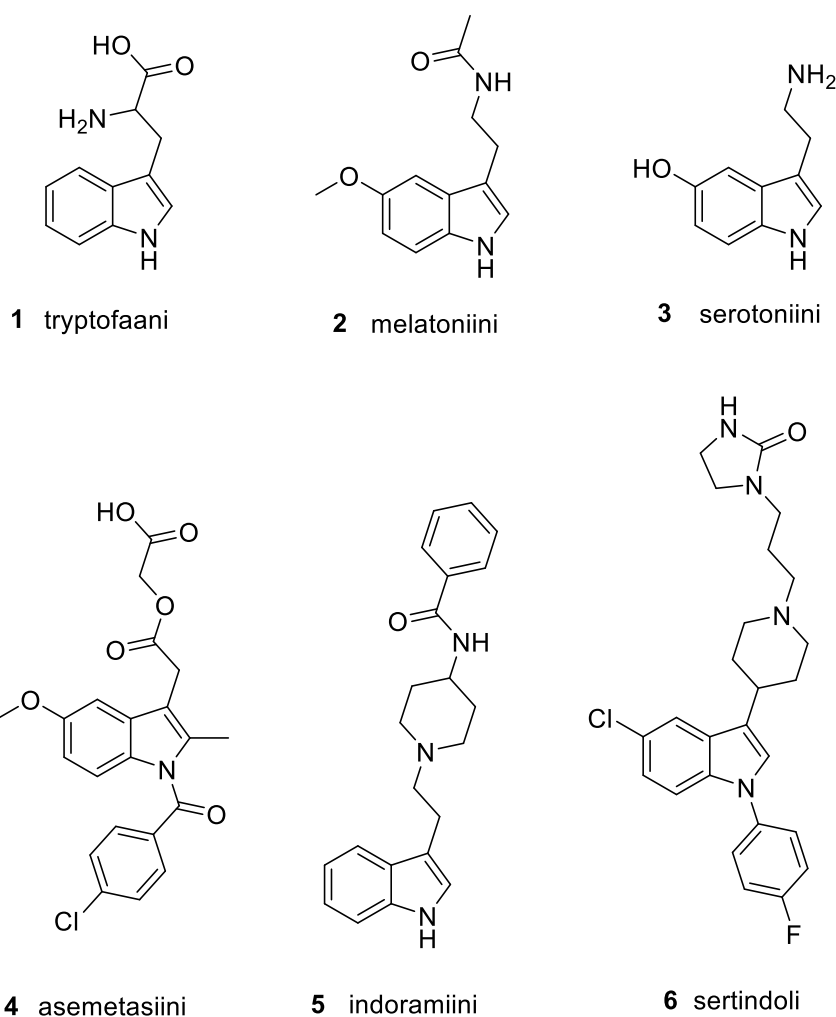
TLC = thin layer chromatography = ohutkerroskromatografia

TLC-MS = TLC-mass spectrometer = ohutkerroskromatografiamassaspektrometri

TMS = tetrametyylisilaani

1 Johdanto

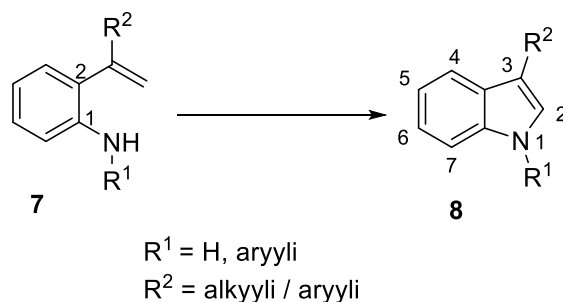
On olemassa suuri määrä biologisesti aktiivisia indoleita, jonka vuoksi indoli on yleinen rakenne myös monissa lääkeaineissa. Esimerkkinä biologisesti aktiivisista indoleista mainittakoon tryptofaani (1), joka on yksi DNA:n kodonien koodaamista aminohapoista. Tryptofaanissa indolirakenteen C3-hiili on substituoitu aminohapolla. Muutamia biologisesti aktiivisia indoleita esitellään kuvassa 1. Tryptofaani toimii siis elimistössä osana proteiinien aminohappoketjuja. Tämän lisäksi ihmisen elimistö valmistaa tryptofaanista indolirungon omaavia hormoneita, melatoniinia (2) ja serotoniinia (3). On olemassa myös useita lääkkeitä, jotka sisältävät indolirakenteen, esimerkiksi reumalääke asetemasiini (4), sydänlääke indoramiini (5) ja skitsofrenialääke sertindoli (6). Oheisten lisäksi on olemassa lukuisa joukko biologisesti aktiivisia sekä lääkeaineina toimivia indoleita.



Kuva 1: Yleisiä C3-substituoituja indoleita.

2 Kirjallisuuskatsaus

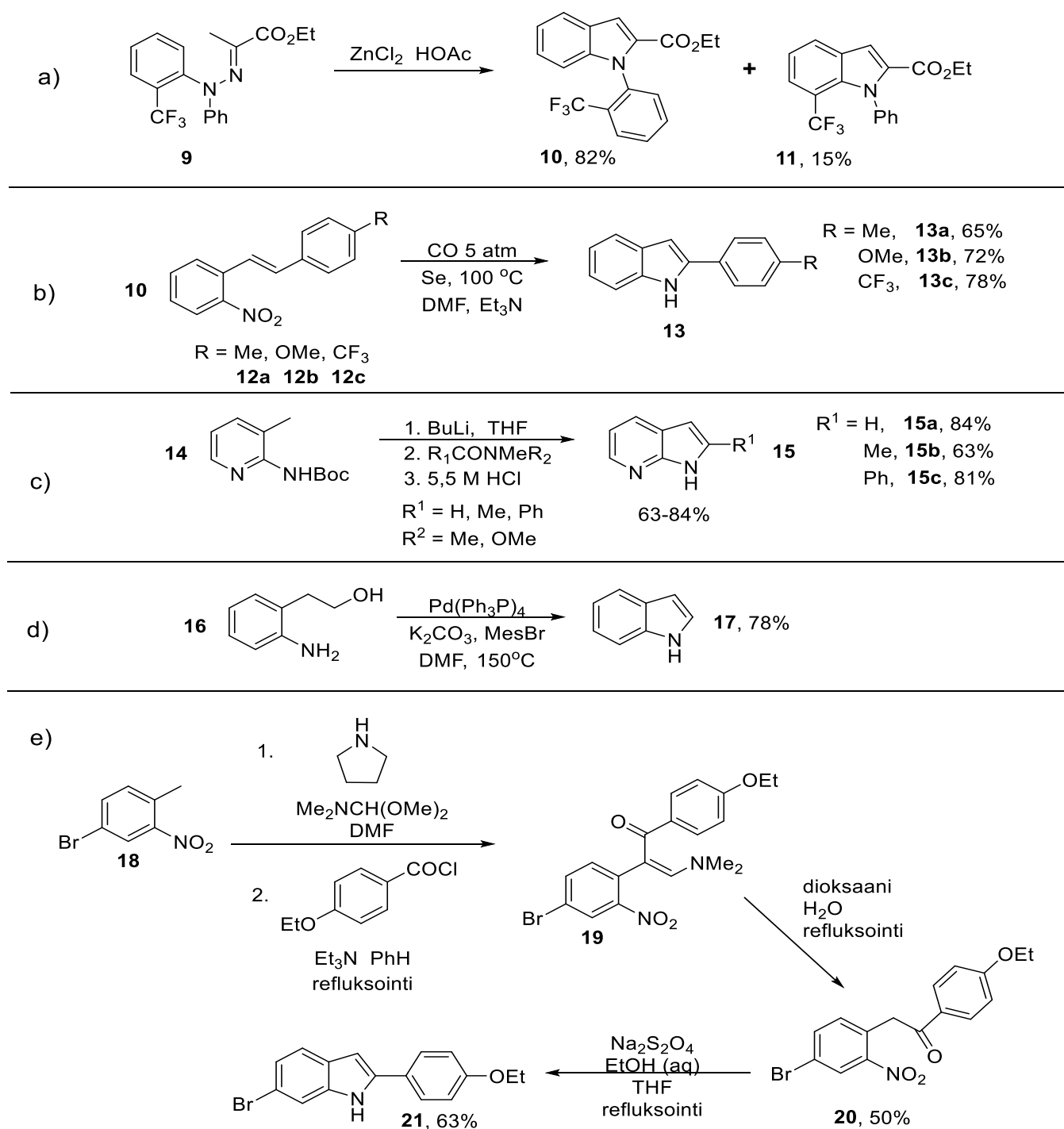
Tässä katsauksessa tarkastellaan erityisesti C3-substituoitujen indolien valmistukseen julkaistuja katalyysimenetelmiä. Lisärajaukseksi käsiteltävälle aiheelle on valittu lähtöaineiden rakenne. Lähtöaineet ovat 2-alkenyylilaniliineja, joiden indolien C3-hiiltä vastaava hiili on substituoitu, ja C2-hiiltä vastaava hiili on substituoimaton. Kaaviossa 1 kuvataan käytetty aiherajaus.



Kaavio 1: Tässä katsauksessa erityisesti tarkasteltavien synteesien tyypillisen lähtöaineen (**7**), ja indolin (**8**) IUPAC-numerointi.

2.1 Yleiset indolisynteesimenetelmät

Indolien syntetisoitiin on olemassa suuri joukko erilaisia menetelmiä.[1] Joitakin synteesimenetelmiä esitellään kaaviossa 2. Tunnetuimpia synteesejä ovat mm. Fischer (kaavio 2a), Cadogan-Sundberg (kaavio 2b), Madelung (kaavio 2c), Watanabe (kaavio 2d), Leimgruber-Batcho (kaavio 2e), jotka on nimetty keksijöidensä mukaan. Näiden lisäksi on runsaslukuinen määrä muita synteesejä, esimerkiksi metallikatalysoituja synteesejä ja sykloadditioita. Fischer on fenyylilihydratsiinin ja ketonin välinen happokatalysoitu reaktio, joka etenee imiinin (**9**) kautta indoliksi (**10** ja **11**).[2][1] Cadogan-Sundberg on pelkistävä reaktio, jossa *o*-nitrostyreeni (**12a-c**) reagoi nitreeniksi, joka reagoi kaksoissidoksen kanssa muodostaen indolin (**13a-c**).[3][1] Madelung reaktio tapahtuu erittäin korkeissa lämpötiloissa (> 200 °C). Houlihan muunnoksessa lämpötilat ovat matalampia, mutta emäkset vahvempia, esim. BuLi ja LDA.[4][1] Madelung reaktiossa 2-alkinyylianiiliini (**14**), jossa typpi on osa amidisidosta, reagoi emäksen katalysoimana indoliksi (**15a-c**). Watanabe reaktiossa aniiliini ja glykoli reagoivat intermolekulaarisesti, tai *o*-aminofenyylitenenyyli (**16**) reagoi intramolekulaarisesti, ja metallin katalysoimana muodostaa indolin (**17**).[5][1] Leimgruber-Batcho reaktiossa *o*-nitrotolueeni (**18**) reagoi ensin dimetyyliformamidiasetaalin kanssa muodostaen enamiinin (**19**). Tämän jälkeen indoli (**21**) muodostuu pelkistävällä syklistaatiolla, välivaiheen (**20**) kautta.[6][1]



Kaavio 2: Valikoituja indolisynteesimenetelmiä a) Fischer synteesi [2][1] b) Cadogan-Sundberg synteesi [3][1] c) Madelung synteesin Houlihan muunnos [4][1] d) Watanabe synteesi [5][1] e) Leimgruber-Batcho synteesi [6][1]

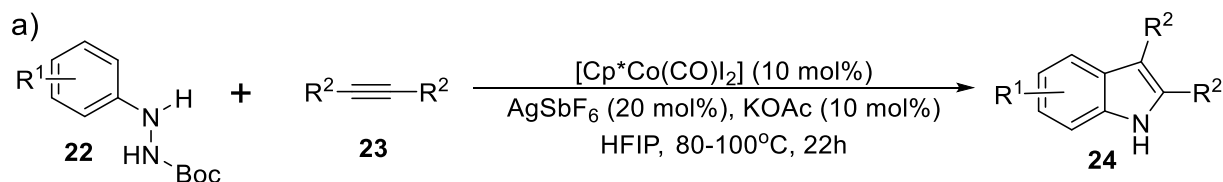
Alkyyneiden ja aniliinijohdannaisten väliset reaktiot indoleiksi ovat laajasti hyödynnettyjä menetelmiä indolisynteseissä. Esimerkiksi 2-alkynyylaniliinijohdannaisten intramolekulaarisia reaktioita indoleiksi voidaan katalysoida useiden eri metallireagenssien ja synteesimenetelmien avulla.[7] Joitakin tällaisia synteesiä esitellään kaaviossa 3. Kobolttikatalyyttiä on käytetty esimerkiksi intermolekulaarisissa synteseissä alkyyneiden (**23**) ja fenyylihydratsiinien (**22**) välillä (kaavio

3a).[8][7] Indolien (**24a-j**) saannot olivat paremmat silloin, kun R²-ryhmät olivat aryylejä kuin alkyynejä.

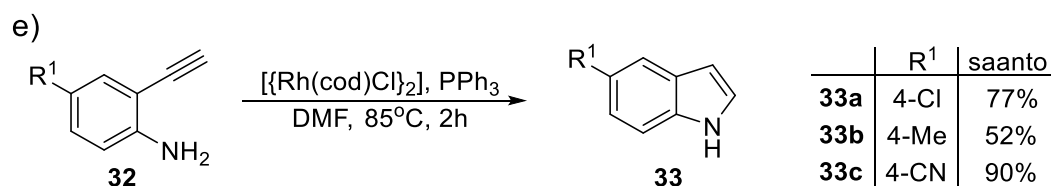
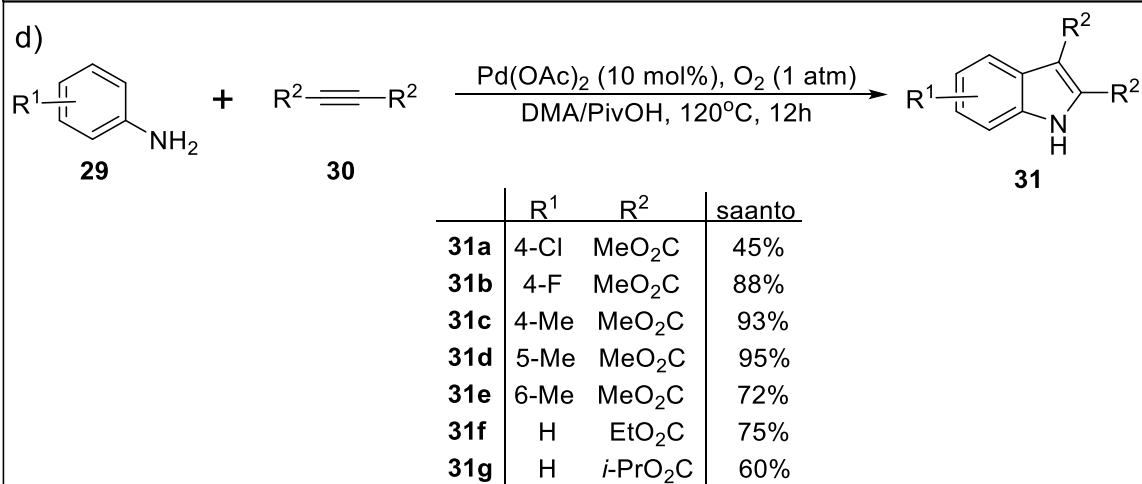
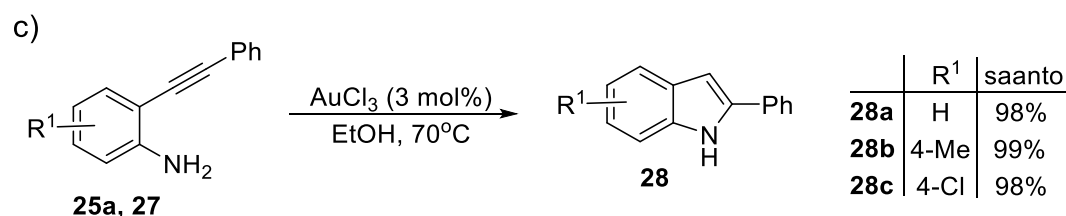
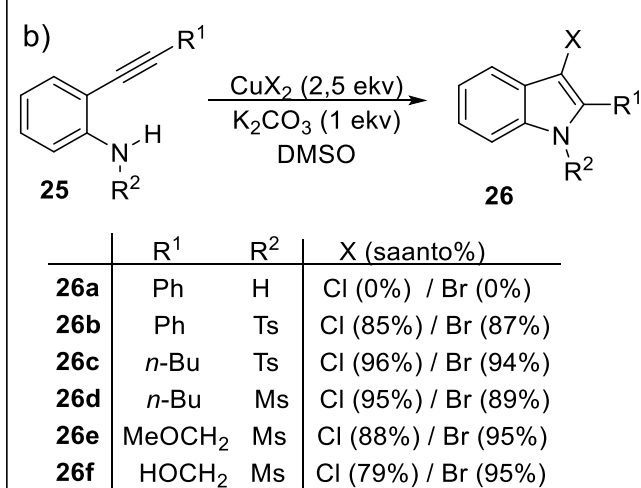
Kuparilla on tehty paljon eri tyyllisiä synteesejä. Esimerkiksi 2-alkynylylianiliinijohdannaiset (**25**) reagoivat CuBr₂:n tai CuCl₂:n katalysoimana indoleiksi (**26a-f**) (kaavio 3b).[9][7] Substituoimaton aminoryhmä ei toiminut lähtöaineena (**26a**). Mesyyli- ja tosyylisubstituutit tyypessä toimivat molemmat hyvin (**26b-f**). CuBr₂ ja CuCl₂ toimivat katalyytteinä, ja tuottivat välillä myös lähes identtisiä saantoja (**26b-c**). Lisäksi 2-alkyynianiliini ja fenyylidisulfidin välinen reaktio CuI:n katalysoimana tuottaa C3-tioaryylisubstituoituja indoleita.[10][7] Cu(OAc)₂:lla voi puolestaan katalysoida 2-alkynylylianiliinijohdannaisten ja aromaattisten boorihappojen välisen reaktion, joka tuottaa C2-substituoituja indoleita.[11][7]

Kultasuoloja on käytetty katalyyttinä sekä hapetusluvulla 1 että 3. Au(I) katalysoi esimerkiksi 2-jodianiliinijohdannaisten ja fenyyliaesityleenien välisiä reaktioita, jotka tuottavat indoleita.[12][7] Au(III) katalysoi esimerkiksi 2-etyynifenylylianiliinien (**25a**, **27**) intramolekulaariset reaktiot indoleiksi (**28a-c**) (kaavio 3c).[13][7] FeCl₃ voi puolestaan katalysoida esimerkiksi 2-alkynylylianiliinijohdannaisten ja diselenidijohdannaisten välisen reaktion, joka tuottaa indoleita, joiden C3-hiili on substituoitu seleenisillalla.[14][7]

Palladium on hyvin yleinen katalyytti monissa katalyyttisissä muunnoksissa, ja sitä on käytetty monella tapaa myös 2-alkynylylianiliinijohdannaista valmistettaessa indoleita[15][7]. Pd(OAc)₂:lla on katalysoitu aniliinijohdannaisten (**29**) ja alkyynien (**30**) välisiä reaktioita indoleiksi (**31a-g**) (kaavio 3d).[16][7] Korkean elektronitiheyden omaavat aniliinirenkaat (**31b-d**) osoittautuivat paremmiksi vaihtoehdoiksi kuin alhaisen elektronitiheyden omaavat renkaat (**31a**). Rhodiumilla on katalysoitu 2-alkynylylianiliinien (**32**) intramolekulaarisia reaktioita indoleiksi (**33a-c**) (kaavio 3e).[17][7] Rhodiumkatalyyttiä on käytetty myös intermolekulaarisessa synteesissä aniliinijohdannaisten ja alkyynien välillä.[18][7]



	R ¹	R ²	saanto
24a	H	Ph	83%
24b	4-Br	Ph	88%
24c	4-Me	Ph	58%
24d	4-C ₆ H ₅	Ph	93%
24e	4-CN	Ph	41%
24f	H	3-Me-C ₆ H ₄	70%
24g	H	3-F-C ₆ H ₄	60%
24h	H	4-OMe-C ₆ H ₄	63%
24i	H	4-F-C ₆ H ₄	66%
24j	H	<i>n</i> -C ₄ H ₉	53%



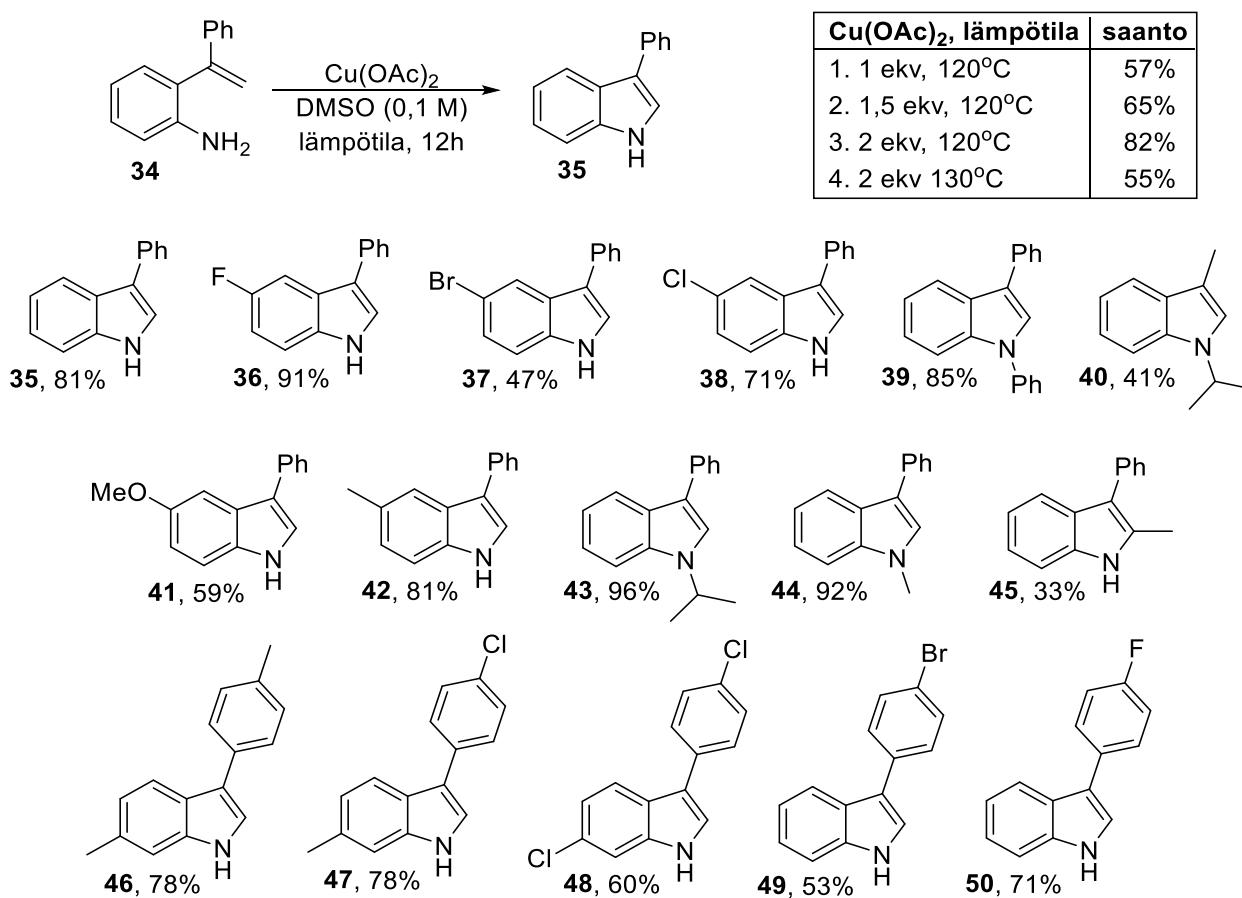
Kaavio 3: Valikoituja indolisyynteesijä intermolekulaarinen indolisyynteesi[8][7] indolisyynteesi[9][7] c) Au(III)-katalysoitu Palladiumkatalysoitu intermolekulaarinen intramolekulaarinen indolisyynteesi[17][7]

alkyynilähtöaineista. a) Kobolttikatalysoitu b) Cu(II)-katalysoitu intramolekulaarinen indolisyynteesi[13][7] d) indolisyynteesi[16][7] e) Rodiumkatalysoitu

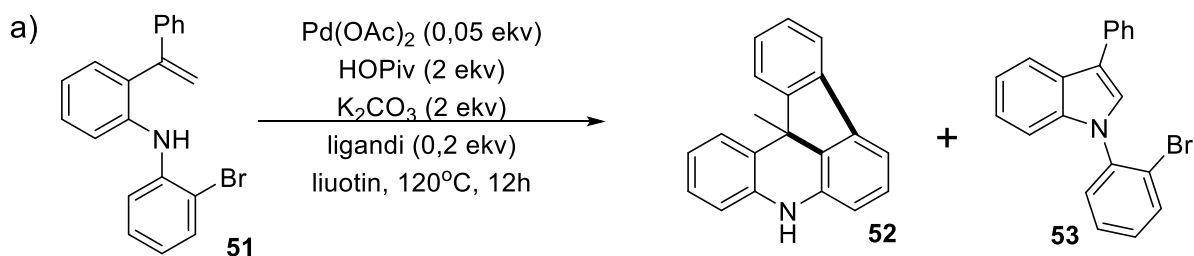
2.2 Metallikatalyysit 3-substituotuihin indoleihin

Yang *et al.* tutkivat $\text{Cu}(\text{OAc})_2$:ta katalyyttinä.[19] Optimoiduista reaktioista parhaat, sekä reaktioyhtälö ja joitakin syntetisoituja indoleita, ovat koottuina kaavioon 4. Optimoiduissa reaktioissa 2-alkenyylilaniliini **34** reagoi 3-fenyylindoliksi **35**. Optimoinnin jälkeen he syntetisoivat monia indoleita optimiolosuhteissa (**35-50**). Korkean elektronitiheyden omaavat aniliinirenkaat (esimerkiksi **42** ja **91**) tuottivat parempia saantoja kuin alhaisen elektronitiheyden omaavat aniliinirenkaat (esimerkiksi **37** ja **38**). C3-aryyliryhmän alhainen elektronitiheys rajoitti myös saantoja (**48** ja **49**). Typen alkyloiminen nosti saantoja (**43-44**), kun taas C3-aryylin vaihtaminen C3-alkyyliksi pudotti saantoa selvästi (**40**). C2-hiilen substituoitio tiputti myös saantoa merkittävästi (**45**).

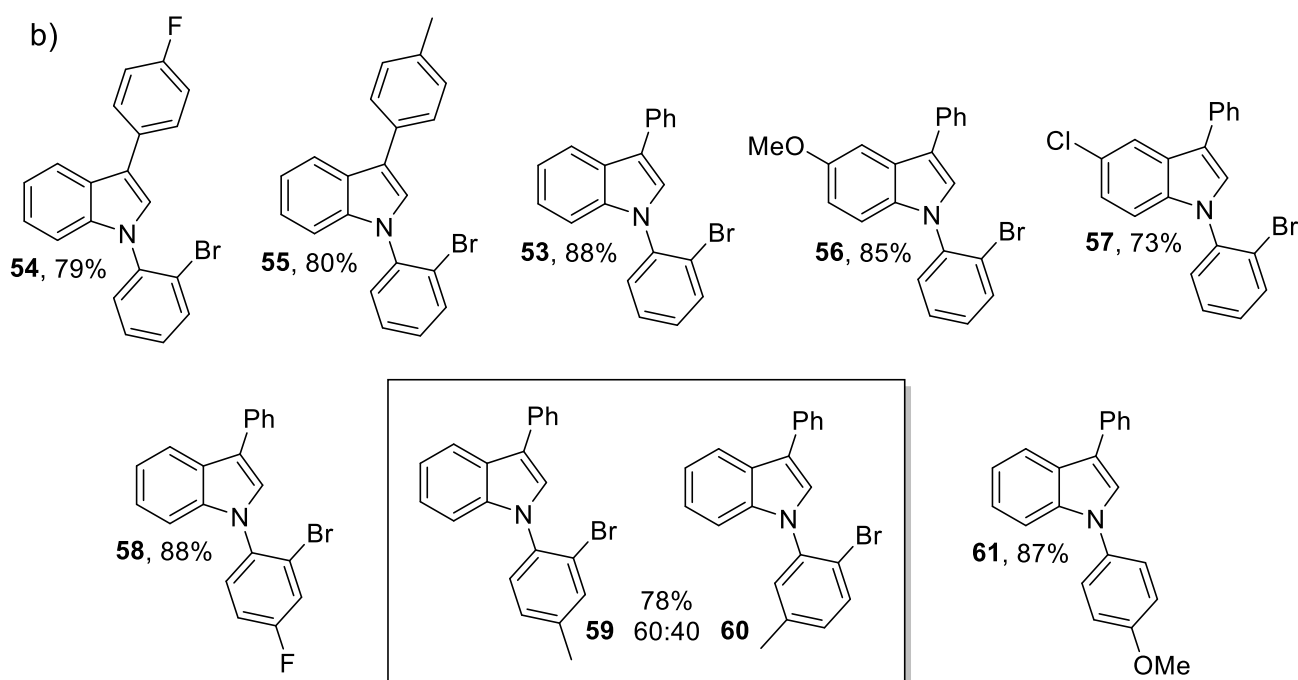
Gu *et al.* tutkivat palladiumin ligandien ja liuottimen vaikutusta.[20] Olosuhteista riippuen lähtöaineesta **51** syntyy, joko dihydroindeno[1,2,3-*kl*]akridiineja **52** tai indoleita **53**. He optimoivat liuottimen ja ligandin molemmille tuotteille, minkä jälkeen he valmistivat erilaisia akridiineja ja indoleita (**54-61**). Kaaviossa 5 esitellään reaktio-olosuhteet sekä valmistetut indolit saantoineen. Yksihampainen PPh_3 -ligandi ja DMSO liuottimena tuottivat indoleita. Kaksihampainen dppf ja *N,N*-dimetyyliasetamidi liuottimena tuotti akridiineja. Alhaisen elektronitiheyden omaava aniliinirengas johti selkeästi heikompaan saantoon (**57**).



Kaavio 4: Tutkijoiden Yang *et al.* tutkiman reaktion optimointia.[19] Taulukon rivin kolme olosuhteet olivat optimoidut olosuhteet, joilla mm. alaosan indolit on syntetisoitu.

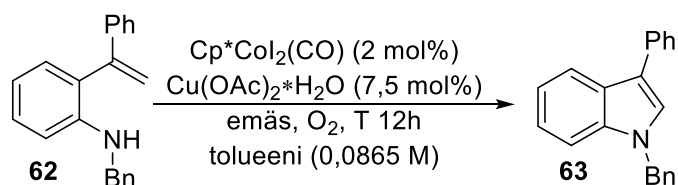


ligandi, liuotin:	52 / 53
1. dppf, <i>N,N</i> -dimetyyliasetamidi	81% / <1%
2. PPh_3 , DMSO	<1% / 88%

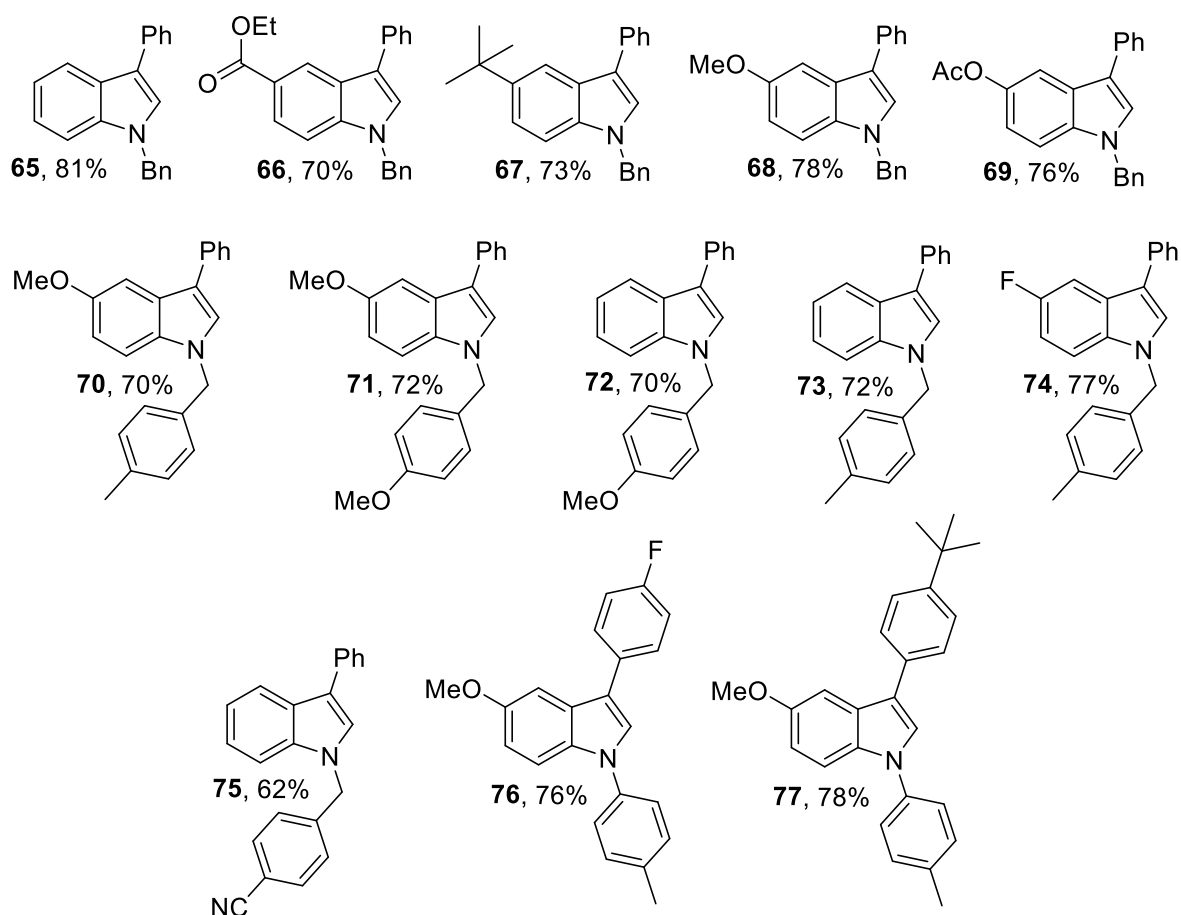


Kaavio 5: Gu *et al.* tutkivat ligandin ja liuottimen vaikutusta selektiivisyyteen.[20] a) Reaktioyhtälö, taulukossa optimoidut olosuhteet molemmille tuotteille. b) Indolit, jotka syntetisoitiin taulukon rivin 2 mukaisissa olosuhteissa. Tutkijoiden syntetisoimat indolit. **59** ja **60** syntetisoitiin vastaavasta lähtöaineseoksesta, joka oli suhteessa 62:38. Seos ei siis johtunut reaktiomekanismista, vaan jo lähtöaineet olivat seoksena.

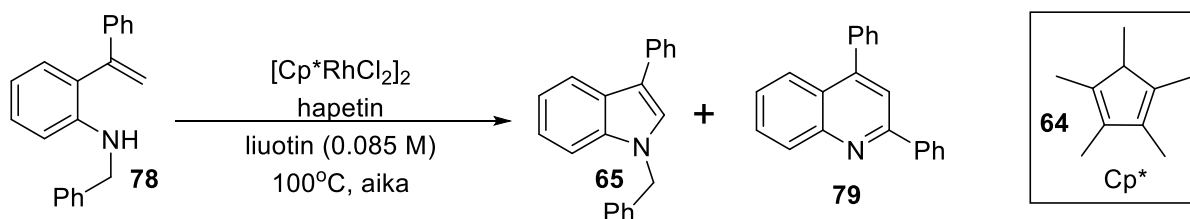
Ghorai *et al.* ovat tutkineet sekä kobolttia[21] että rodiumia[22] katalyytteinä. Aiemmassa tutkimuksessaan he tutkivat kobolttia indolisyyntien katalyyttinä.[21] Heidän määrittämänsä optimiolosuhteet, reaktioyhtälö ja joitakin syntetisoituja indoleita esitellään kaaviossa 6. Myöhemmässä tutkimuksessaan he käyttivät samaa ligandia, mutta vaihtoivat kobolttin rodiumiksi.[22] Rodiumkatalyyttiä käyttäessä tuotteina syntyi sekä kinoliineja että indoleita. He optimoivat olosuhteet molemmille tuotteille. Kaaviossa 7 esitetään reaktioyhtälö sekä reaktioolosuhteet, joissa selektiivisyys oli 100% indolille. Samassa kaaviossa on lisäksi joitakin syntetisoituja indoleita. Kobolttikatalyyssissä kaikki substituoitiot, jotka poikkesivat olosuhteiden optimointiin käytetyn reaktion yhdisteiden rakenteista, heikensivät saantoa. Rodiumkatalyyssissäkin erilaisilla substitutioilla ei saatu parempia tuloksia.[22]



emäs, T:	saanto	
1. NaOAc 5 mol%, 100°C	80%	<p>Cp*=pentametyylisyklopentadienyli</p>
2. -, 100°C	81%	
3. -, 90°C	66%	
4. -, 110°C	71%	

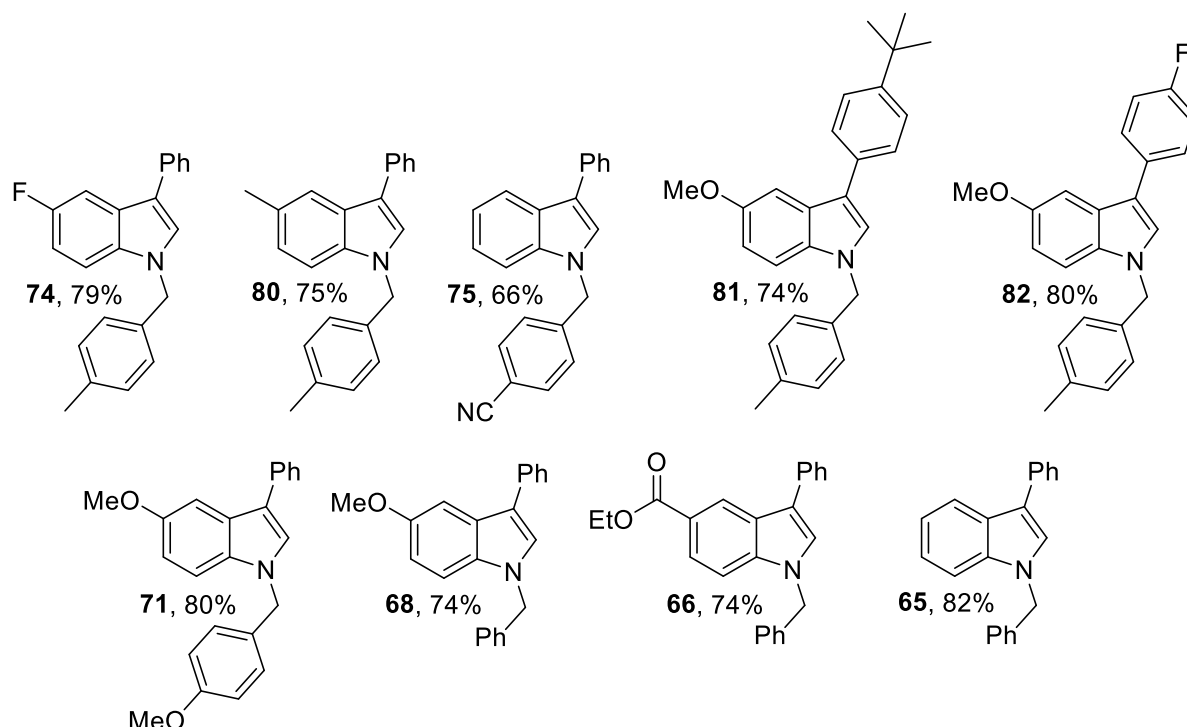


Kaavio 6: Ghorai *et al.* tutkivat koboltti-katalysoituja indolisynteesiä.[21] Reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu parhaat olosuhteet. Rivin kaksi olosuhteet olivat parhaat. Valikoituja indoleita, jotka he syntetisoivat rivin 2 mukaisissa olosuhteissa.



OLOSUHTEET, JOISSA 100% SELEKTIIVISYYS INDOLILLE

$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, hapetin, liuotin, aika:	konversio / saanto
1. 0,025 ekv, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 1.2 ekv, tolueeni, 32h	100% / 74%
2. 0,025 ekv, AgOAc 1.2ekv, tolueeni, 45h	20% / 6%
3. 0,025 ekv, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0.075 ekv + O_2 ilmakehä, tolueeni, 9h	100% / 81%
4. 0,02 ekv, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0.075 ekv + O_2 ilmakehä, tolueeni, 9h	100% / 82%
5. 0,025 ekv, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 0.075 ekv + O_2 ilmakehä, 1,2-dikloorietaani, 9h	50% / 38%



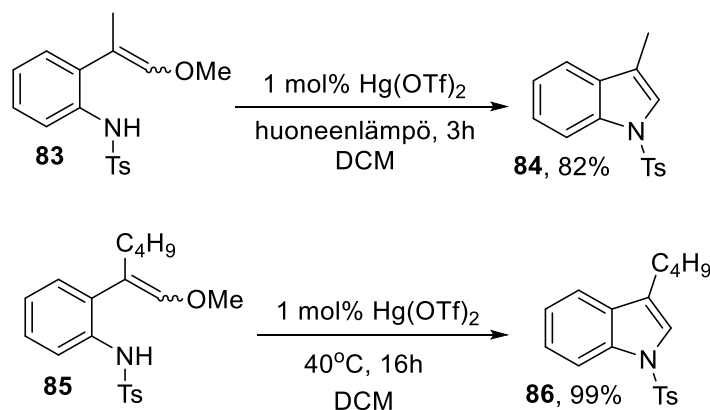
Kaavio 7: Ghorai *et al.* tutkivat rodium-katalysoituja indolisynteesiä.[22] Reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu olosuhteet, jotka tuottivat indolin ainoana tuotteena. Rivin neljä olosuhteet olivat parhaat indolien syntetisoimiseen. Valikoituja heidän rivin neljä olosuhteissa syntetisoimiaan indoleita.

2.2.1 Optimointi ei-vinyylisille lähtöaineille

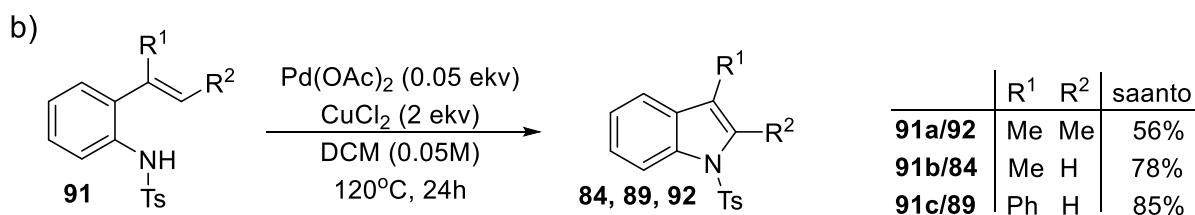
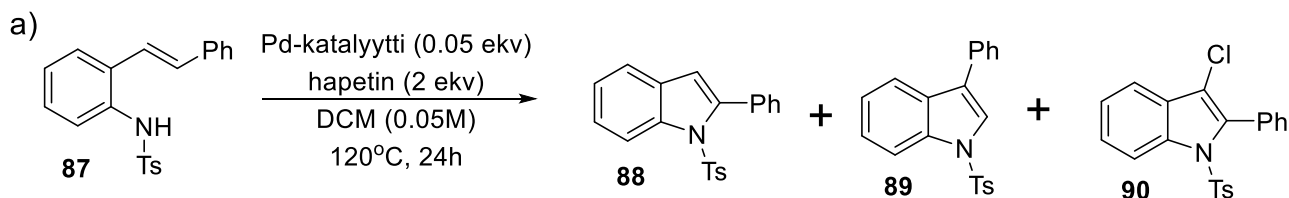
Joissain tutkimuksissa on optimoitu reaktio-olosuhteet lähtöaineelle, jonka kaksoissidos ei ole vinyylinen, mutta reaktion soveltamisalan laajuutta tutkittaessa on kokeiltu tämän tutkielman kannalta oleellista reaktiota. Namba *et al.* tutkivat reaktioita, joissa molemmat lähtöaineen kaksoissidoksen hiilet olivat substituoituja, mutta indolin C2-hiilen substituentti eliminoituu reaktiossa, jolloin tuotteena oli C3-substituoitu indoli.[23] Youn *et al.* puolestaan tutkivat indolisynteesiä, jossa substituentti siirtyy C2-hiilestä C3-hiileen reaktion aikana. Reaktion soveltamisen laajuutta tutkiessaan he kokeilivat myös lähtöaineita, joiden bentsyylinen asema oli

substituoitu.[24] Youn, Ko ja Jang tutkivat intermolekulaarista reaktiota C3-substituoitujen indolien valmistamiseen, mutta he kokeilivat myös intramolekulaarista reaktiota.[25]

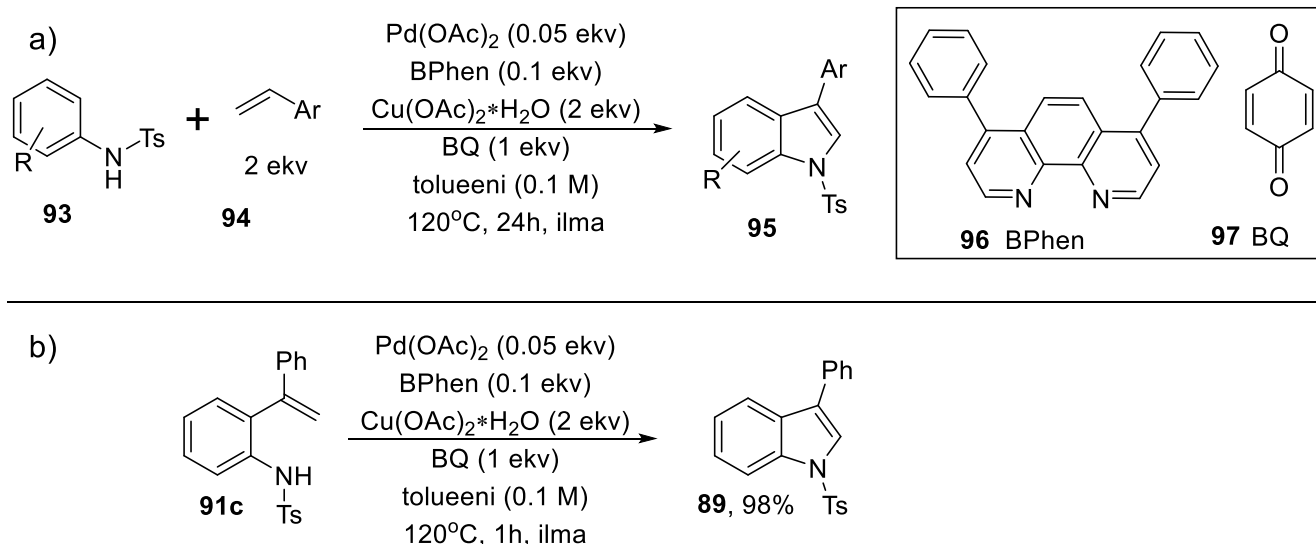
Namba *et al.* kokeilivat kahta 2-alkenyylaniliinijohdannaisista (**83** ja **85**), joiden bentsyylinen asema oli substituoitu. Nämä kaksi reaktiota esitellään kaaviossa 8. Reaktioissa ei ainoastaan muodostu sidosta kaksoissidoksen ja typhen välille vaan samalla metoksiyhmä irtoaa pois C2-hiilestä tuottaen C3-substituoidun indolin (**84** ja **86**). Youn *et al.* tutkivat 2-styryylaniliinityypisiä lähtöaineita, mutta he kokeilivat myös kolmea lähtöainetta, joiden bentsyylinen asema oli substituoitu (**91**).[24] Kaaviossa 9 esitellään artikkelissa tutkittu reaktio sekä reaktiot, joiden lähtöaineiden bentsyylinen asema oli substituoitu. Youn, Ko ja Jang tutkivat lähtöaineena 2-vinyylaniliinijohdannaisista **91c**, jossa vinyylin bentsyylinen asema oli fenyyli-substituoitu.[25] Heidän tutkimansa intermolekulaarisen reaktion reaktioyhtälö sekä intramolekulaarinen reaktio esitellään kaaviossa 10.



Kaavio 8: Namba *et al.* kokeilemat reaktiot, joissa lähtöaineena oli 2-alkenyylaniliinijohdannainen, jonka bentsyylinen asema oli substituoitu.[23]



Kaavio 9: Youn *et al.* tutkivat migraatioreaktiota.[24] a) Tutkitun reaktion reaktioyhtälö. Olosuhteet optimoitiin migraatiotuotteelle **89**. b) Optimiolosuhteissa testatut kolme reaktiota, joiden lähtöaineet olivat bentsyyliisesti substituoituja.



Kaavio 10: a) Youn, Ko ja Jang tutkiman reaktion reaktioyhtälö.[25] b) Heidän kokeilemansa intramolekulaarinen reaktio.

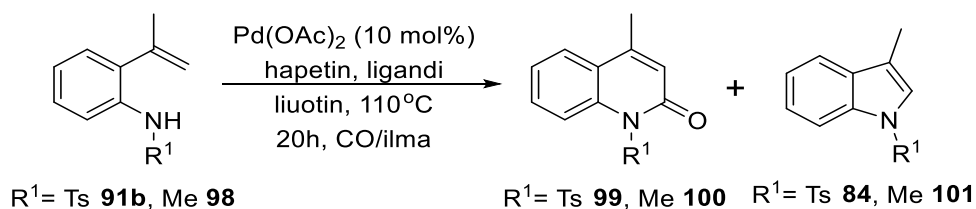
2.2.2 Indoli sivutuotteena

On olemassa julkaistuja tutkimuksia, joissa on pyritty syntetisoimaan bentsyylisesti substituoiduista 2-alkenyylaniliinijohdannaisista jotain muuta kuin indoleita, mutta näitä on kuitenkin havaittu syntyvän sivutuotteina. Näissä tutkimuksissa reaktio-olosuhteita ei missään vaiheessa optimoitu indolisynteesille, josta syystä ne käsitellään tässä luvussa erillisenä osiona.

Ferguson *et al.* tutkimuksessa C3-substituoituja indoleita syntyi sivutuotteina, kuten kaaviossa 11 esitetään.[26] He pyrkivät optimoimaan kinolonien (**99** ja **100**) muodostumisen, mutta samalla löytyi myös olosuhteita, joissa indoli oli päätuote. He löysivät olosuhteet, joissa indolia ei muodostunut lainkaan.

Kolmessa eri tutkimuksessa bentsyylisesti substituoituja 2-alkenyylaniliinijohdannaisia on käytetty toisena lähtöaineena reaktioissa, joissa syntetisoidaan bentso[*b*]atsepiinia, ja joissa samalla syntyy indolia sivutuotteena. Cendón *et al.* tutkivat 2,3-dihydro-1*H*-bentso[*b*]atsepiinien syntetisoimista 2-alkenyylaniliinijohdannaisien ja alleenien välisellä reaktiolla.[27] Heidän tutkimustaan esitellään kaaviossa 12. Indolin lisäksi toisena sivutuotteena reaktiosta syntyi indolideenia. He eivät erotelleet indolien (**112**, **113**, **92b**) ja indolideenien (**109-111**) saantoja toisistaan. Yhdessäkään reaktiossa ei syntynyt pelkkää indolia tai se ei ollut ainoa sivutuote. Indolideeni sen sijaan oli joissain reaktioissa ainoa sivutuote. Ilman alleenia indolideenin **111** ja indolin **113** yhteenlaskettu saanto lähes tuplaantui, mutta se oli silti hyvin matala, 18%. Bentso[*b*]atsepiinia **108** ei muodostunut ilman alleenia.

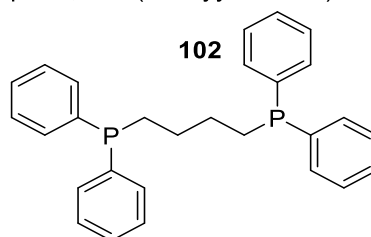
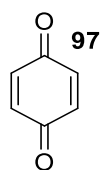
Myös Zengin tutkimusryhmä tutki bentso[*b*]atsepiinien syntetisoimista 2-alkenyylaniliinijohdannaisien ja alleenien välisellä reaktiolla.[28] Heidän tutkimustaan esitellään kaaviossa 13. Indolia syntyi ainoana sivutuotteena, mutta he onnistuivat optimoimaan olosuhteet siten, että indolia ei muodostunut. Ag(I)-hapettimet olivat erityisen selektiivisiä indolille **89** bentso[*b*]atsepiinin **117** sijaan. Myöhemmin Zengin tutkimusryhmä tutki samankaltaista reaktiota, jossa he korvasivat alleenin alkyynillä.[29] Tätä tutkimusta esitellään kaaviossa 14. Tässäkin bentso[*b*]atsepiinisynteesissä syntyi indolia sivutuotteena joissakin olosuhteissa. Indolia ei muodostunut optimiolosuhteissa. Ag(I)-hapettimet tuottivat tässäkin reaktiossa korkeimmat saannot indolisivutuotteelle **89**.



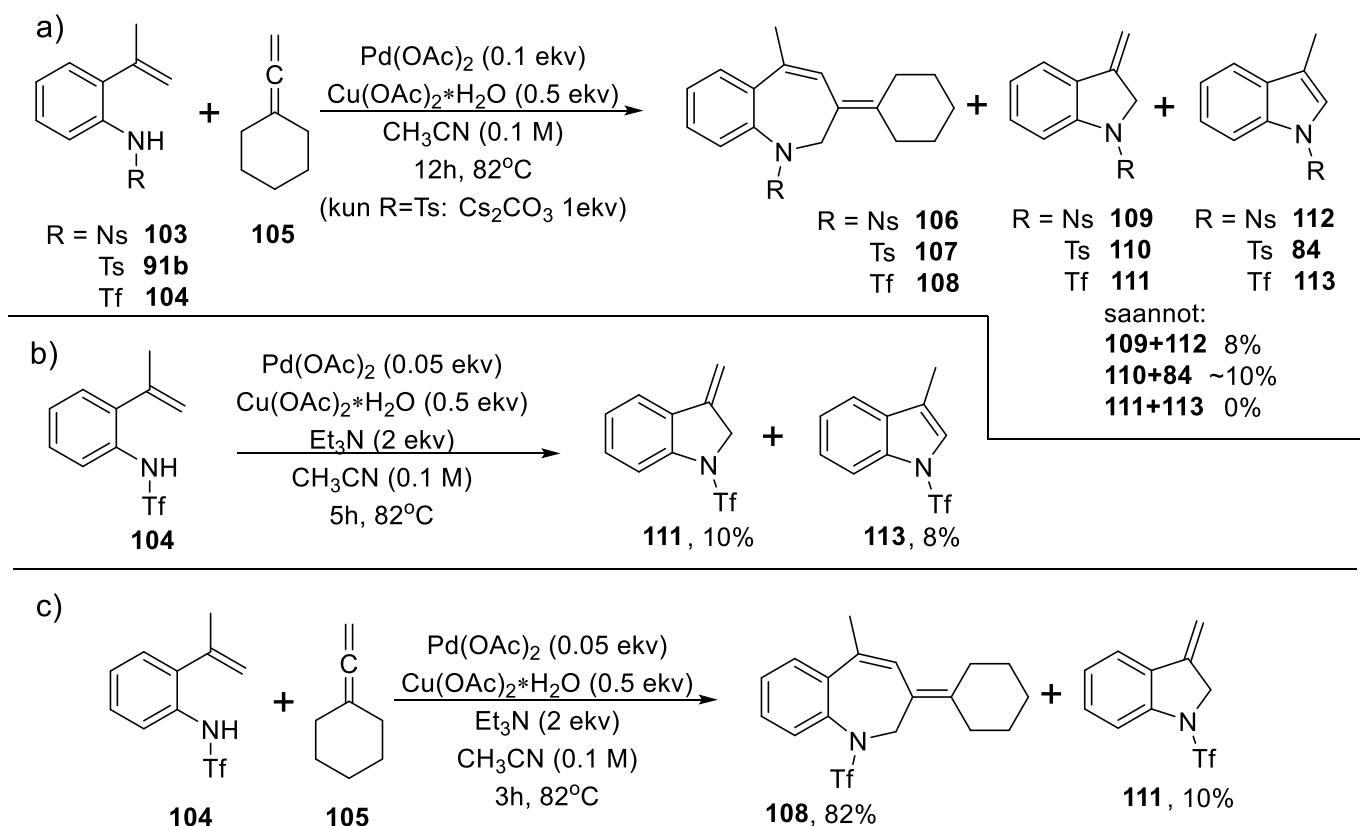
R¹, liuotin, hapetin, ligandi, CO/ilma:	kinoliini / indoli
1. Ts, Et ₃ N, BQ 1,5 ekv, dppb 0,1 ekv, 20/0 psi	19% / 25%
2. Ts, Et ₃ N, BQ 1,5 ekv, dppb 0,1 ekv, 20/20 psi	24% / 43%
3. Ts, Et ₃ N, BQ 1,5 ekv, dppb 0,1 ekv, 30/30 psi	<10% / 41%
4. Me, CH ₃ CN, Cu(OAc) ₂ 0,5 ekv, -, 30/10 psi	61% / 0%

BQ=1,4-bentsokinoni

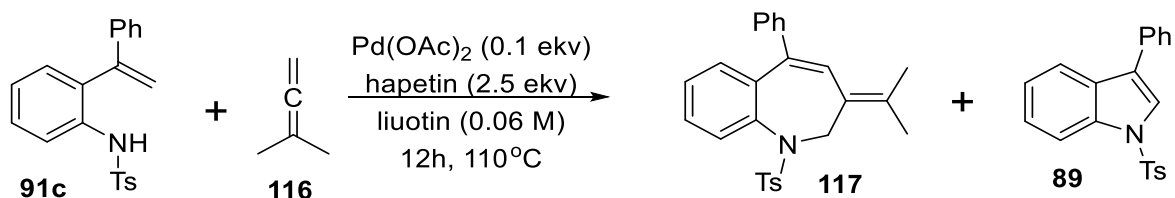
dppb=1,4-bis(difenyylifosfiino)butaani



Kaavio 11: Ferguson *et al.* tutkivat kinolonien valmistusta.[26] Reaktioyhtälö. Taulukossa on riveillä 1-3 olosuhteet, jotka tuottivat merkittäviä määriä indolia. Rivillä neljä on parhaat olosuhteet kinolonisynteeseille.

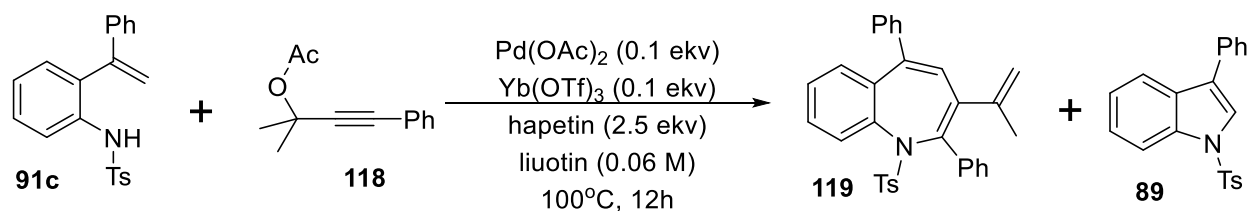


Kaavio 12: Cendón *et al.* pyrkivät valmistamaan 2,3-dihydro-1*H*-bentso[*b*]atsepiinia.[27] a) Reaktiot, jotka tuottivat indolia sivutuotteena. Indolin kanssa sivutuotteena muodostui aina myös indolideenia. Niitä ei erotettu toisistaan. Vain sivutuotteiden yhteenlasketut saannot ilmoitettiin. b) Ilman alleenia bentso[*b*]atsepiinia **108** ei muodostunut. c) Parhaat olosuhteet bentso[*b*]atsepiinin syntetisoimiseen.



<u>hapetin, liuotin:</u>	<u>atsepiini / indoli</u>
1. Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O, dioksaani	18% / 10%
2. Ag ₂ CO ₃ , DMF	9% / 70%
3. AgOAc, DMF	25% / 67%
4. PhI(OAc) ₂ , DMF	0% / 37%
5. 1 ekv Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O + 1atm O ₂ , DMF	37% / 18%
6. 2,5 ekv Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O, DMF	93% / 0%

Kaavio 13: Reaktioyhtälö Zengin tutkimusryhmän. tutkimalle reaktiolle.[28] Taulukon rivien 1-5 olosuhteissa syntyi merkittäviä määriä indolia. Rivin 6 olosuhteet ovat parhaat bentso[*b*]atsepiinin syntetisoimiseen.



<u>hapetin, liuotin:</u>	<u>atsepiini / indoli</u>
1. $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, CH_3CN	31% / 19%
2. Ag_2CO_3 , DMF	26% / 23%
3. AgOAc , DMF	30% / 35%
4. $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, DMF	70% / <1%

Kaavio 14: Zengin tutkimusryhmän tutkimuksen reaktioyhtälö.[29] Taulukon rivien 1-3 olosuhteissa syntyi merkittäviä määriä indolia **89** sivutuotteena. Rivillä neljä on parhaat olosuhteet bentso[*b*]atsepiinin **119** synteesille.

2.3 Hypervalenttinen jodi katalyyttinä

Metallien lisäksi myös hypervalenttista jodia on käytetty katalyyttinä indolisynteessissä. Kahdessa tutkimuksessa [bis(trifluoriasetoksi)jodi]bentseeni **122** on ollut hypervalenttisen jodin lähde. Seto ja Okuma tutkivat fenyylliseleenien käyttöä indolisynteessissä ja samalla he käyttivät myös [bis(trifluoriasetoksi)jodi]bentseeniä **122**. [30] Kaaviossa 15 esitellään lyhyesti heidän tutkimustaan. He käyttivät hypervalenttista jodia **122** yhdessä difenyylidiselenidin **121** kanssa (kaavio 15b), kun taas fenyylliselenyylikloridia **120** he käyttivät yksin (kaavio 15a ja 15c). Myös Wu ja Yan käyttivät indolisynteesitutkimuksessaan [bis(trifluoriasetoksi)jodi]bentseeniä **122** katalyyttinä. [31] Heidän tutkimansa reaktion optimointia ja syntetisoituja tuotteita esitellään kaaviossa 16. He kokeilivat myös muita hypervalenttisen jodin lähteitä, mutta **122** osoittautui parhaaksi vaihtoehdoksi. Kaikki lisätty substituoitio lähtöaineeseen **34** heikensi saantoa.

Andries-Ulmer *et al.* käyttivät hypervalenttisen jodin lähteenä **122**:n sijaan fluorojodaanijohdannaisista **134**. [32] Reaktiossa voi syntyä kahta eri tuotetta, indolia ja bentsoksapiinia. Reaktion optimointia (kaavio 17a) ja joitakin heidän syntetisoimiaan indoleita (kaavio 17b) esitellään kaaviossa 17. Selektiivisyys riippui typen substituoitusta. Vety, metyyli, TBDMS ja tosyylit (**131**, **132**, **98** ja **91b**) tuottivat indoleita (**135**, **136**, **101** ja **84**), ja esimerkiksi bentsoyyli (**133**) oli selektiivinen bentsoksapiinille (**141**). Joitakin indoleita (**147-153**) syntetisoidessa he lisäsivät pyridinium *p*-tolueenisulfonaattia (PPTS, **146**) reaktioseokseen.

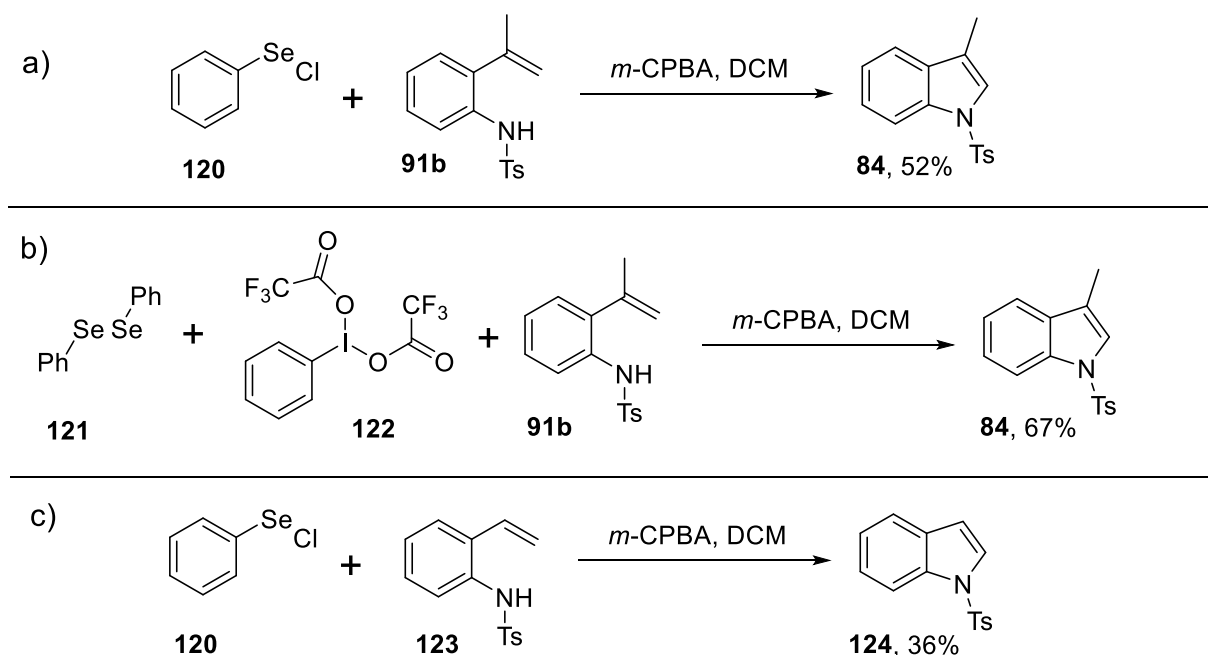
Zhao *et al.* kokeilivat useampaa erilaista hypervalenttisen jodin sisältävää yhdistettä katalyyttinä. [33] Osa noista katalyyteistä (**125**, **154-156**) sekä reaktioyhtälö ja reaktion optimointia esitellään kaaviossa 18. Kaaviossa 18 esitellään myös joitakin heidän syntetisoimiaan indoleita (**84**, **89** ja **157-165**). **91b** oli olosuhteiden optimointiin käytetyn reaktion lähtöaine, ja se tuotti myös parhaan saannon kaikista indoleista. Korkean elektronitiheyden omaava aryyli C3-hiilellä (**160**) heikensi saantoa selvästi verrattuna C3-fenyyli-substituoituun indoliin (**89**). Myös alhaisen elektronitiheyden omaava aryyli C3-hiilellä (**159**) heikensi hieman saantoa.

Xia *et al.* tutkivat indolisynteesiä, joissa tapahtuu myös migraatio C3-hiilestä C2-hiileen. He käyttivät katalyyttinä hypervalenttista jodia. [34] Katalyyttien (**125**, **167-169**) rakenteet, reaktioyhtälö ja reaktion optimointia esitellään kaaviossa 19a. He optimoivat olosuhteet migraatiotuotteille, mutta

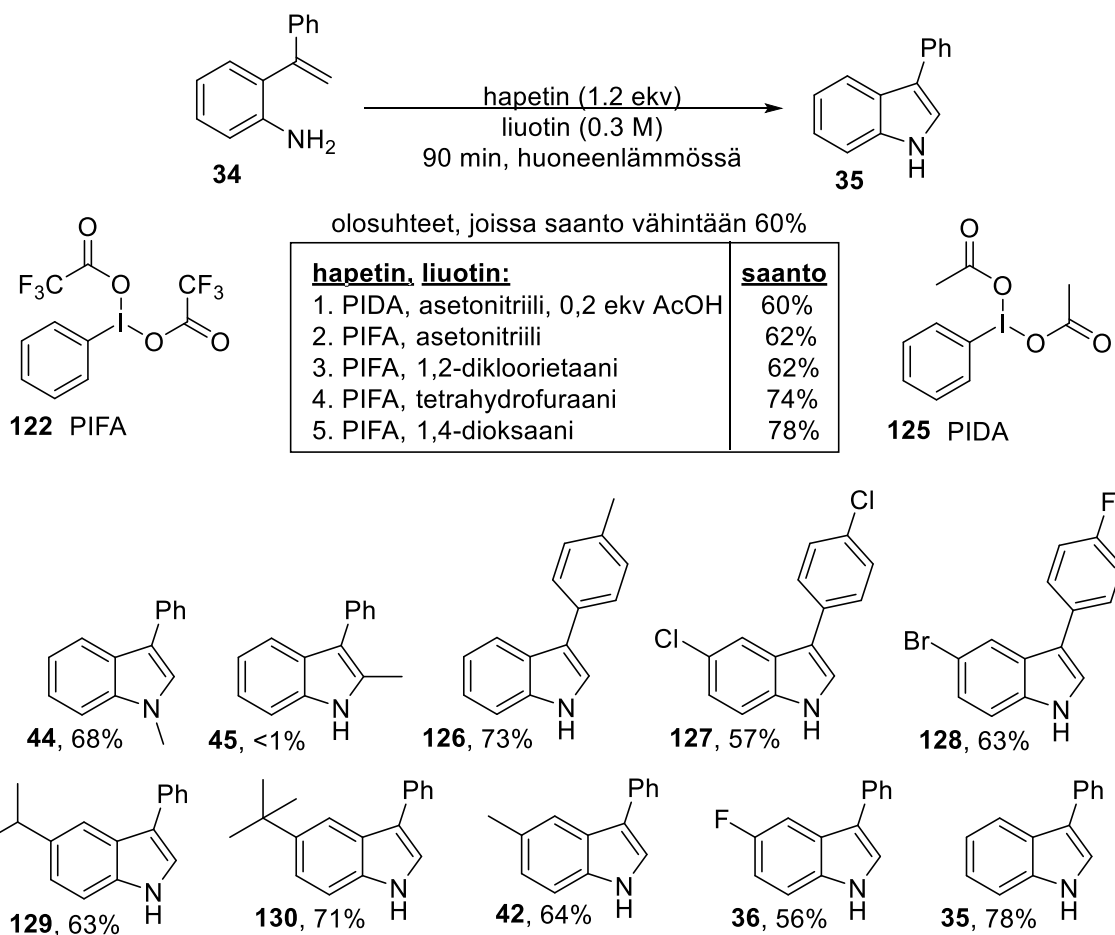
optimointikokeissa löytyi myös muutamat olosuhteet, joissa selektiivisyys oli täysin C3-substituoidulle indolille. Kaaviossa 19b on parhaat olosuhteet C2-substituoidun indolin synteesille.

2.3.1 Molekulaarinen jodi

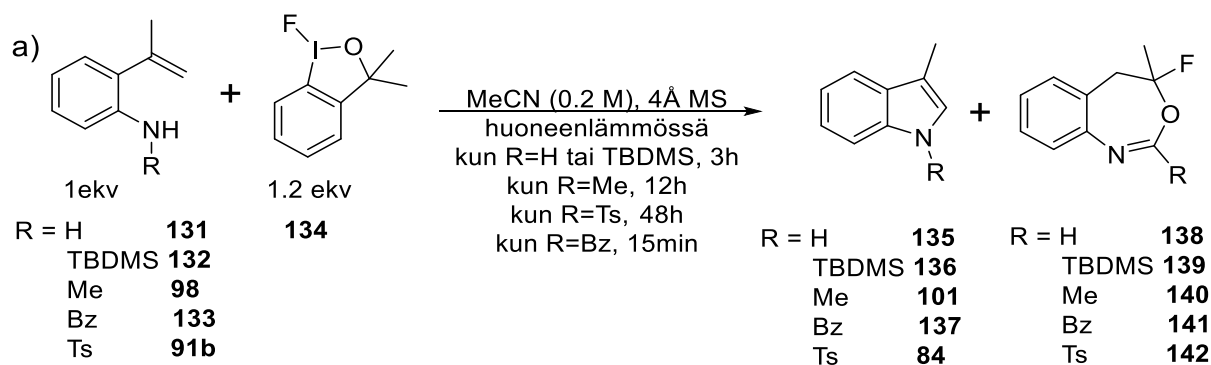
Jodia on käytetty myös normaalilla valenssisitasolla, kerran N-jodisukkinimidillä(**174**)[35] ja kerran osana elektrolyysiä[36]. Li *et al.* käyttivät N-jodisukkinimidiä katalyyttinä (kaavio 20).[35] He optimoivat reaktion C2-substituoidulle indolille **87**, ja lähtöaineena oli *N*-Ts-2-styryylianiiliini **86** (kaavio 20a). Selvittäessään reaktion soveltuvuuden laajuutta he kokeilivat kolmea lähtöainetta, joiden C3- hiili oli substituoitu (**91c**, **170**, **171**) (kaavio 20b).



Kaavio 15: Seton ja Okuman tutkimus.[30] a) *N*-Ts-2-(1-metyyli)vinylianiliini **91b** ja fenyyliselenenyylikloridi **120** lähtöaineina. b) *N*-Ts-2-(1-metyyli)vinylianiliini **91b**, difenyylidiselenidi **122** ja [bis(trifluoriasetoksi)jodi]bentseeni **122** lähtöaineina c) *N*-Ts-2-vinylianiliini **123** ja fenyyliselenenyylikloridi **120** lähtöaineina.

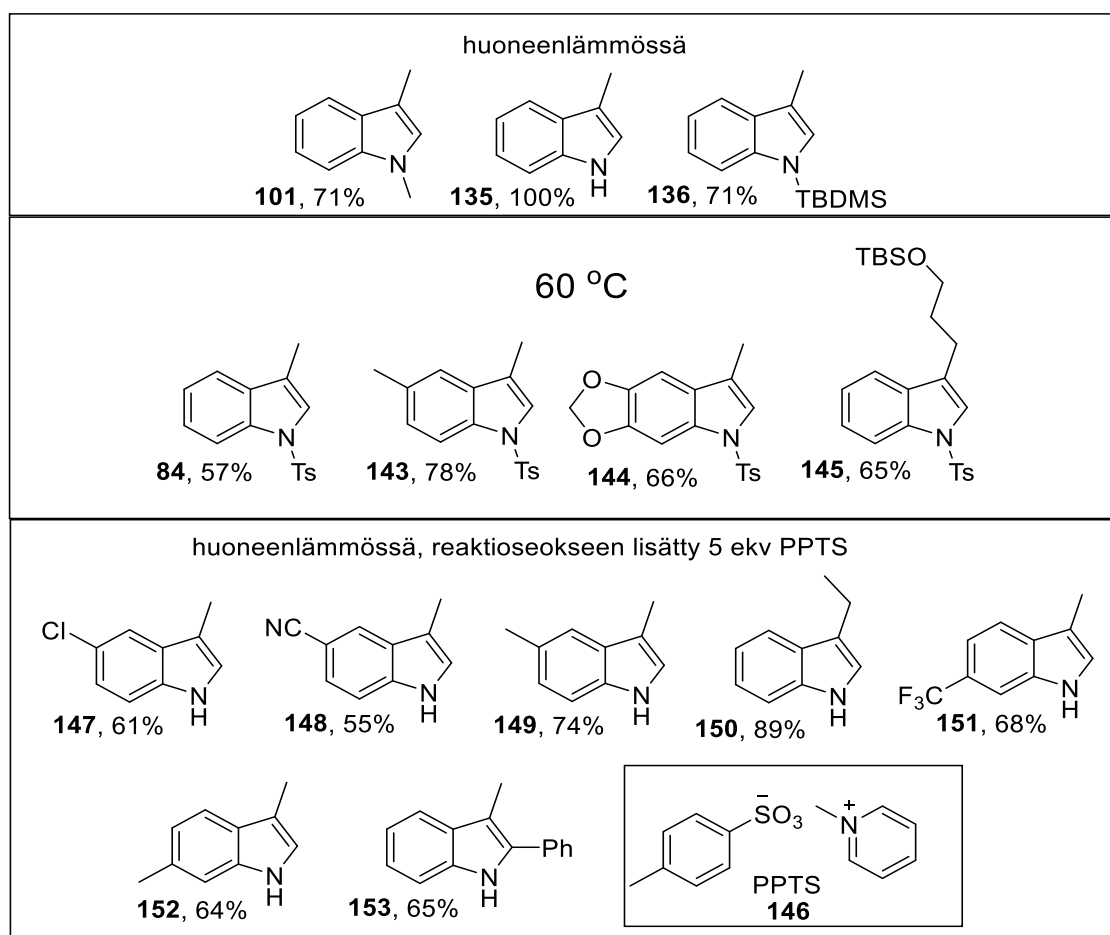


Kaavio 16: Yan ja Wu käyttivät hypervalenttista jodia katalyyttinä.[31] Reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu olosuhteet, joissa saanto oli vähintään 60%. Katalyyttien PIFA **122** ja PIDA **125** rakenteet. Valikoituja Yan ja Wun syntetisoimia indoleita. Olosuhteina käytettiin taulukon rivin viisi olosuhteita.

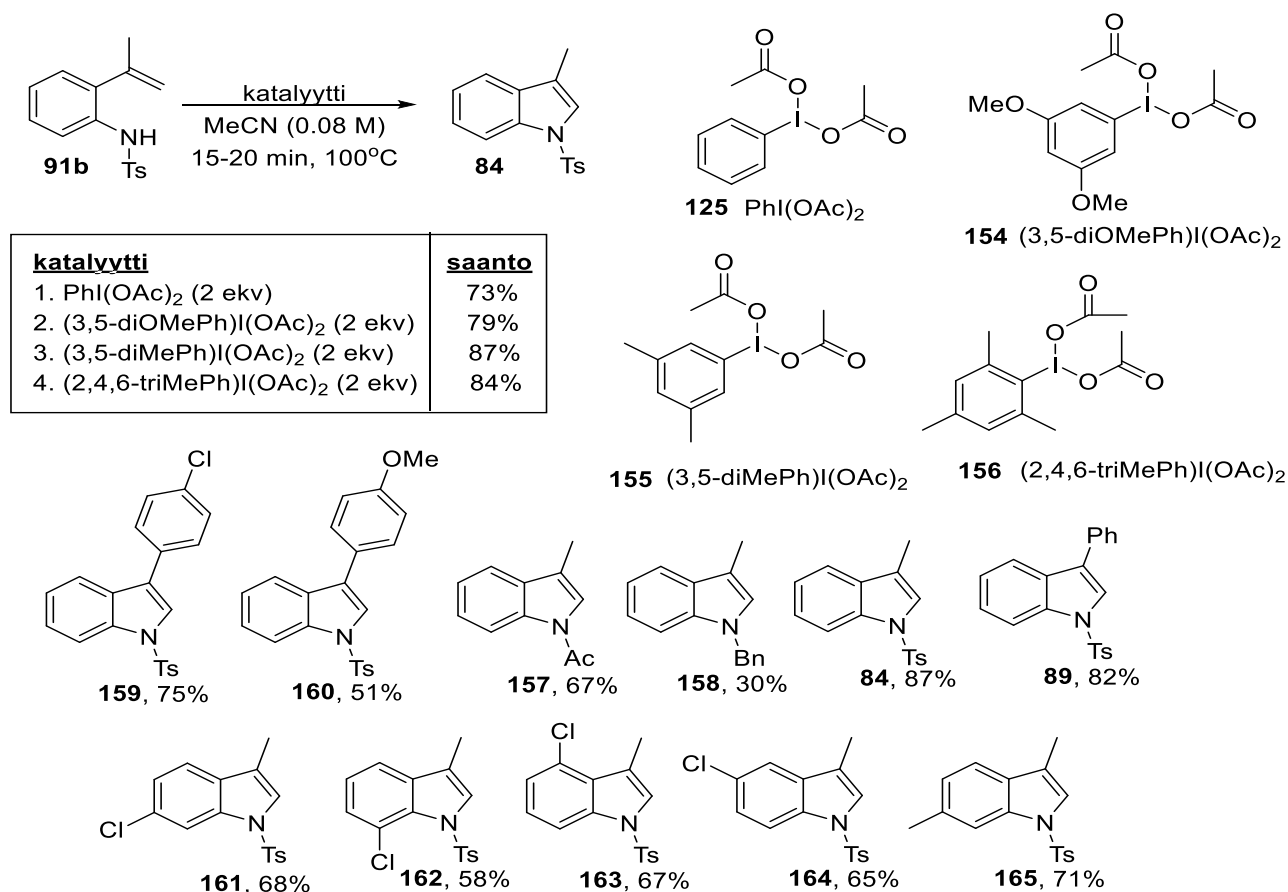


tuote	indoli / bentsoksapiini
135/138	100% (100%) / 0%
136/139	100% (71%) / 0%
101/140	100% (71%) / 0%
137/141	0% / 90% (77%)
84/142	24% / 0%

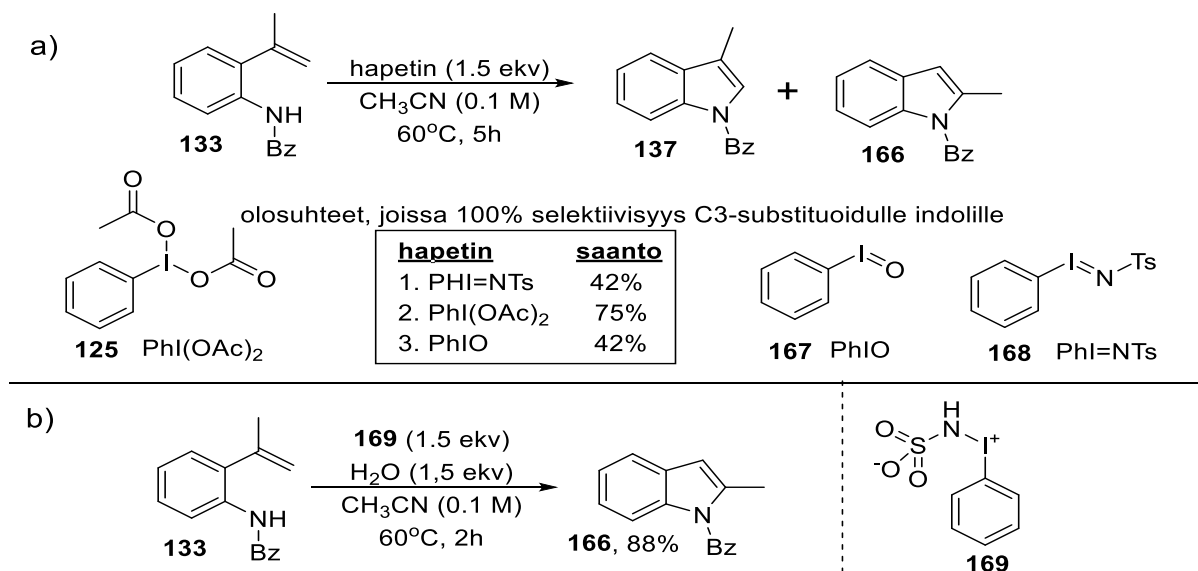
b)



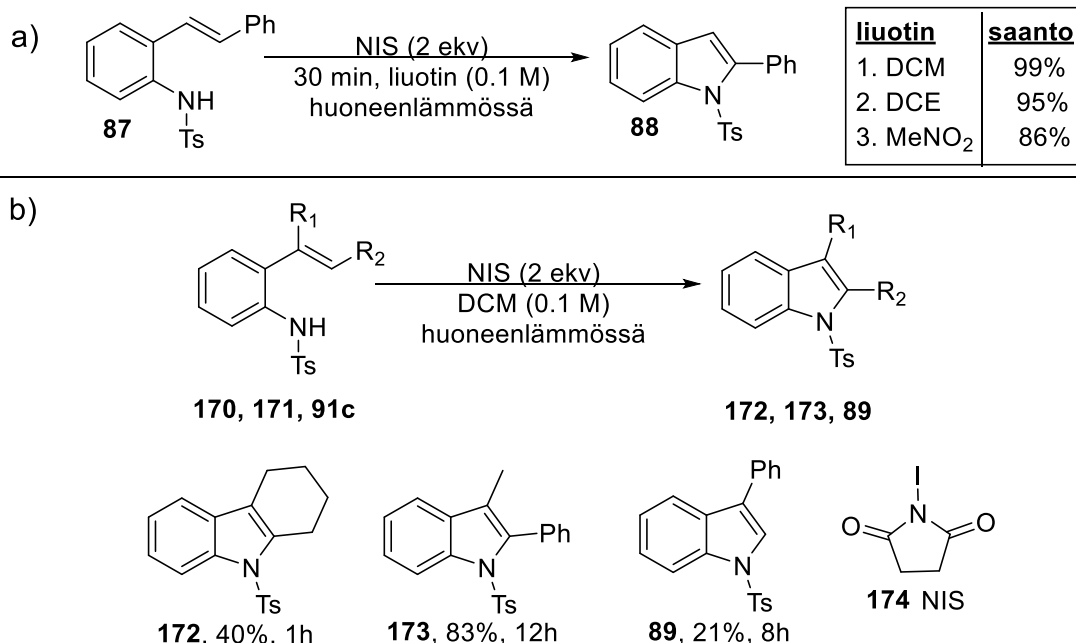
Kaavio 17: Andries-Ulmer *et al.* käyttivät fluorojodaania **134** katalyyttinä indolisynteesissä.[32] a) Reaktion optimointia: H, TBDMS, Me ja Ts substituutiot tuottavat indolia ja bentsoksapiinia. Taulukossa eristetyt saannot ovat suluissa. b) Heidän syntetisoimiaan indoleita. **147-153** syntetisoidessa he lisäsivät reaktioseokseen viisi ekvivalenttia PPTS:ä **146**. Tosyylisubstituoidut indolit (**84**, **148-153**) he valmistivat korkeammassa lämpötilassa.



Kaavio 18: Zhao *et al.* kokeilivat useita erilaisia hypervalenttisen jodin sisältämiä katalyyttejä (**125**, **154-156**) indolisyynteesissä.[33] Reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu parhaat olosuhteet. Taulukon rivin kolme mukaisissa olosuhteissa syntetisoituja indoleita.



Kaavio 19: Xia *et al.* tutkivat migraatioreaktiota, jossa he tavoittelivat C2-substituoituja tuotteita (**166**).[34] a) Tutkitun reaktion reaktioyhtälö. Katalyyttien rakenteita (**125**, **167**, **168**). Taulukkoon on koottu olosuhteet, joissa selektiivisyys oli 100% C3-substituoidulle indolille. b) Optimoidut olosuhteet C2-substituoidulle tuotteelle ja katalyytin **169** rakenne.



Kaavio 20: Li *et al.* tutkivat indolisynteesiä jodisukkinimidin **174** katalysoimana.[35] a) Reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu parhaat olosuhteet ja niiden saannot. b) He syntetisoivat kolme indolia (**172**, **173**, **89**), joiden C3-hiili oli substituoitu.

2.4 Brønsted-happokatalysoidut indolisynteetit

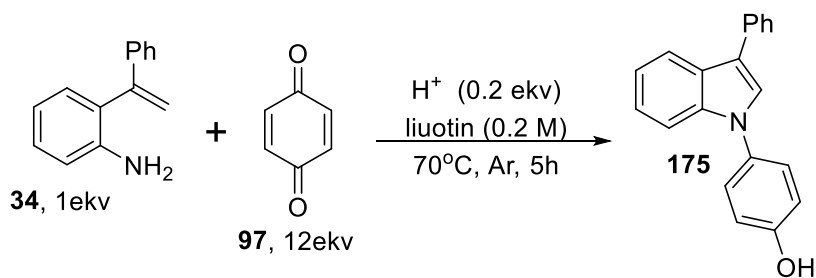
Brønsted-hapot ovat myös yksi vaihtoehto indolisyklisaatioiden katalyysissä. Bentsokinonin ja protonin yhdessä katalysoimassa reaktiossa kinoni ensin protonoituu, jota seuraa imiinin muodostuminen aniliinijohdannaisen kanssa, ja lopuksi rengas sulkeutuu ja deprotonoituu indoliksi. Tällaisia bentsokinonin ja protonin yhdessä katalysoimia indolisynteesejä ovat tutkineet Wu ja Yan[31], sekä Zhang *et al.*[37]. Wu ja Yan tutkivat indolisynteesiä bentsyyllisesti substituoituista 2-alkenyylaniliineista protonin ja kinonin yhteisellä katalyysillä, sekä aiemmin tässä tutkielmassa kuvatuissa hypervalenttisen jodin katalysoimilla reaktioilla (katso kaavio 16). Kaaviossa 21 esitellään protoni/kinoni-katalyysiin keskittyvää osiota heidän tutkimuksestaan.

Protonin katalysoiman reaktion onnistuminen riippuu lähtöaineen rakenteesta. Wu ja Yan tutkivat indolien valmistusta hypervalenttisen jodin avulla sekä kinonin ja hapon yhdistelmällä.[31] Aiemmassa osiossa esiteltiin jo hypervalenttisen jodin osio (katso kaavio 16). Hapon ja kinonin yhdistelmä puolestaan esitellään kaaviossa 21. Kaaviossa 21 esitellään reaktion optimointia ja valikoituja heidän syntetisoimiaan indoleita. C3-substituutio osoittautui tärkeäksi (alhainen saanto **179**), ja aryyli-substituutio C3-hiilessä toimi paremmin kuin alkyylisubstituutio (vertaa **183** ja **180**). Kaikki lisätyt substituutit **34:n** johti pienempään saantoon, lukuun ottamatta **182**.

Zhang *et al.* käyttivät TFA:n sijaan TsOH·H₂O:ta.[36] He tutkivat C3-substituoitujen indolien lisäksi C2-C3-disubstituoitujen indolien valmistusta. Heidän tutkimustaan esitellään kaaviossa 22. Fenyyli-substituutio C3-hiilessä tuotti säännön mukaisesti korkeampia saantoja kuin alkyylisubstituutio. C2-C3-disubstituoitujen indolien saannot olivat välillä 85-99 % (huonoin **196**, paras **195**) C3-fenyyli-substituoituille, ja 65-80 % (huonoin **199**, paras **198**) C3-metyyli-substituoituille indoleille. Elektroneita puoleensa vetävä ryhmä C2-hiilessä tuotti C3-fenyyli-substituoituille indolille (**197**) 98 % saannon ja metyyli-substituoituille (**200**) 50 % saannon.

Nicolaou *et al.* tutkivat lähtöaineita, joissa kaksoissidos oli osana pyrrolirengasta, jonka tyyppi oli Boc-substituoitu (**201**).[37] Happokatalyyysin seurauksena lähtöaineesta **201** syntyi tryptamiinia **202** (katso kaavio 23a). He syntetisoivat myös useita tryptamiinijohdannaisia, **203-211** (kaavio 23a). DCM vaikutti olevan parempi liuotin kuin kuiva THF (hyvät saannot indoleille **202-204**). Myöhemmässä tutkimuksessaan he toistivat **203:n** ja **202:n** synteesit DCM:ssä.[38] Nämä kaksi myöhemmän tutkimuksen reaktiota esitellään kaaviossa 23b.

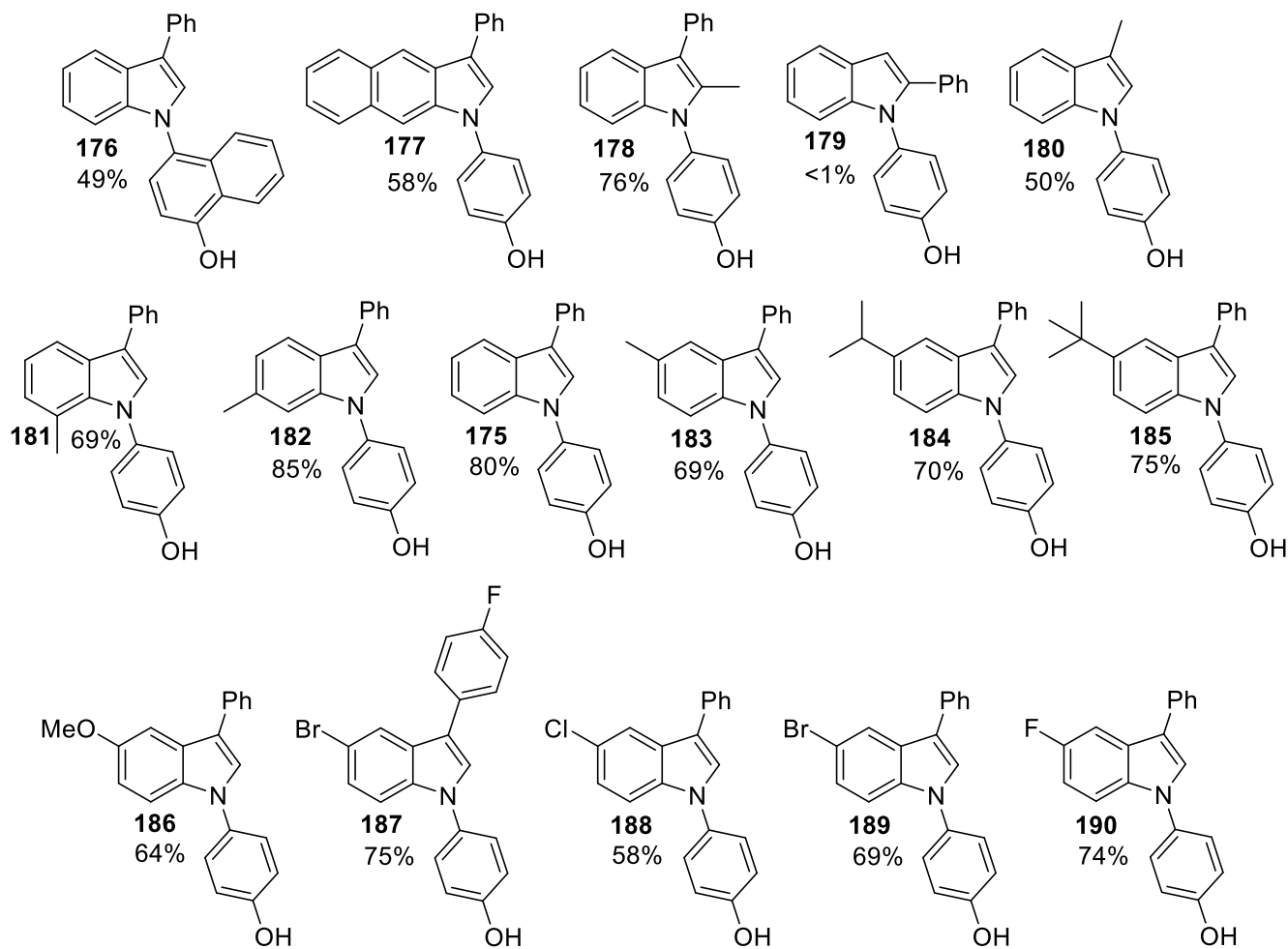
Whelligan *et al.* syntetisoivat tutkimuksessaan C3-*n*-Bu-substituoidun indolin **213** lähtöaineesta **212**. [39] Reaktio kuvataan kaaviossa 24. He eivät optimoineet reaktiota vaan käyttivät sitä kerran osana synteesisarjaa. Reaktiossa C2-hiilen etoksiryhmä irtoaa indolin muodostuttua.



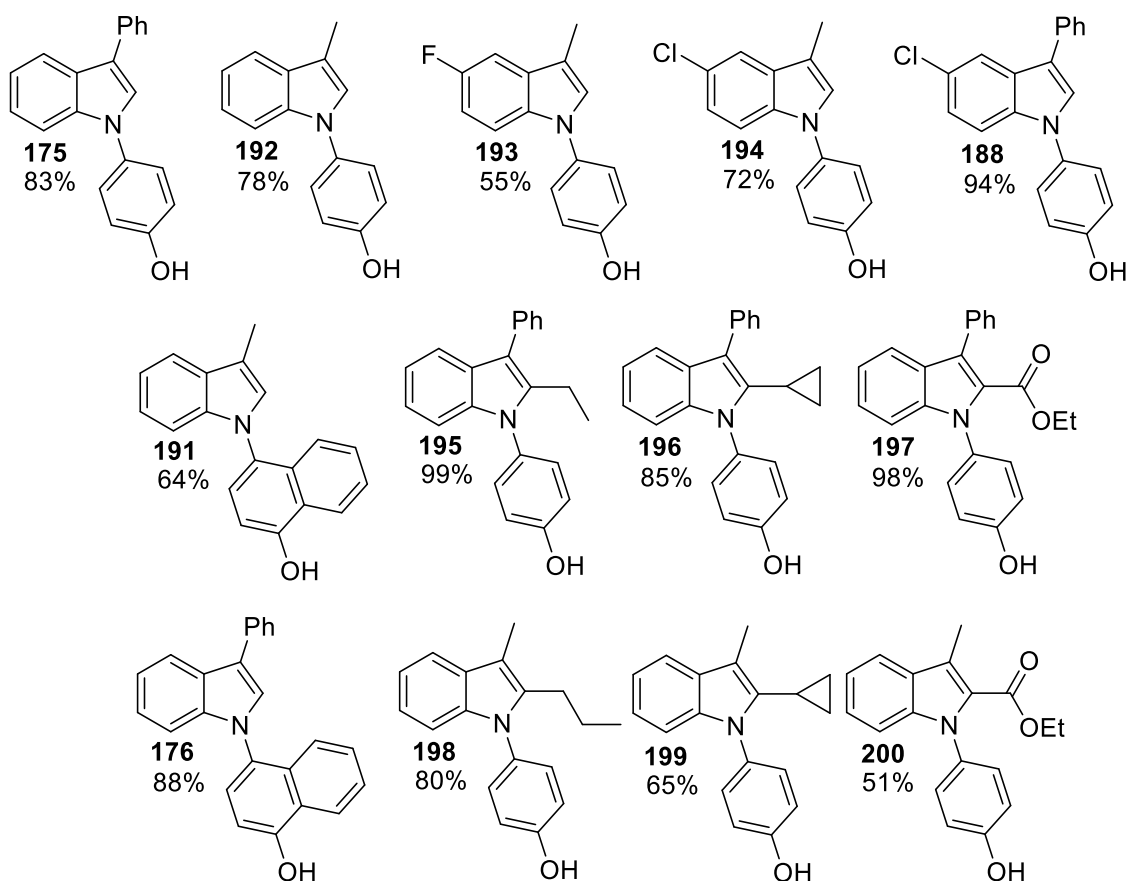
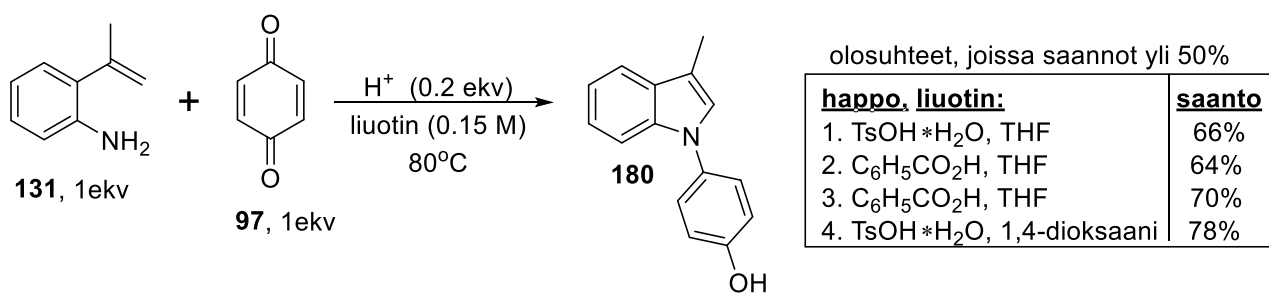
olosuhteet, joissa saanto yli 50%

<u>happo, liuotin:</u>	<u>saanto</u>
1. AcOH, MeCN	51%
2. AcOH, DMF	65%
3. AcOH, tolueni	55%
4. AcOH, DMA	76%
5. TFA, DMA	82%

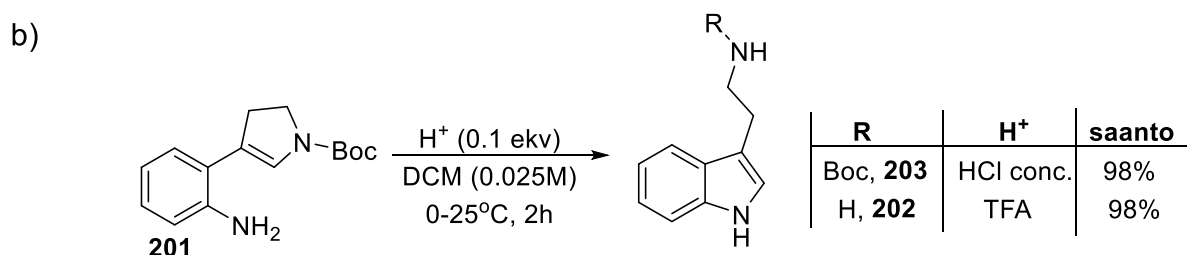
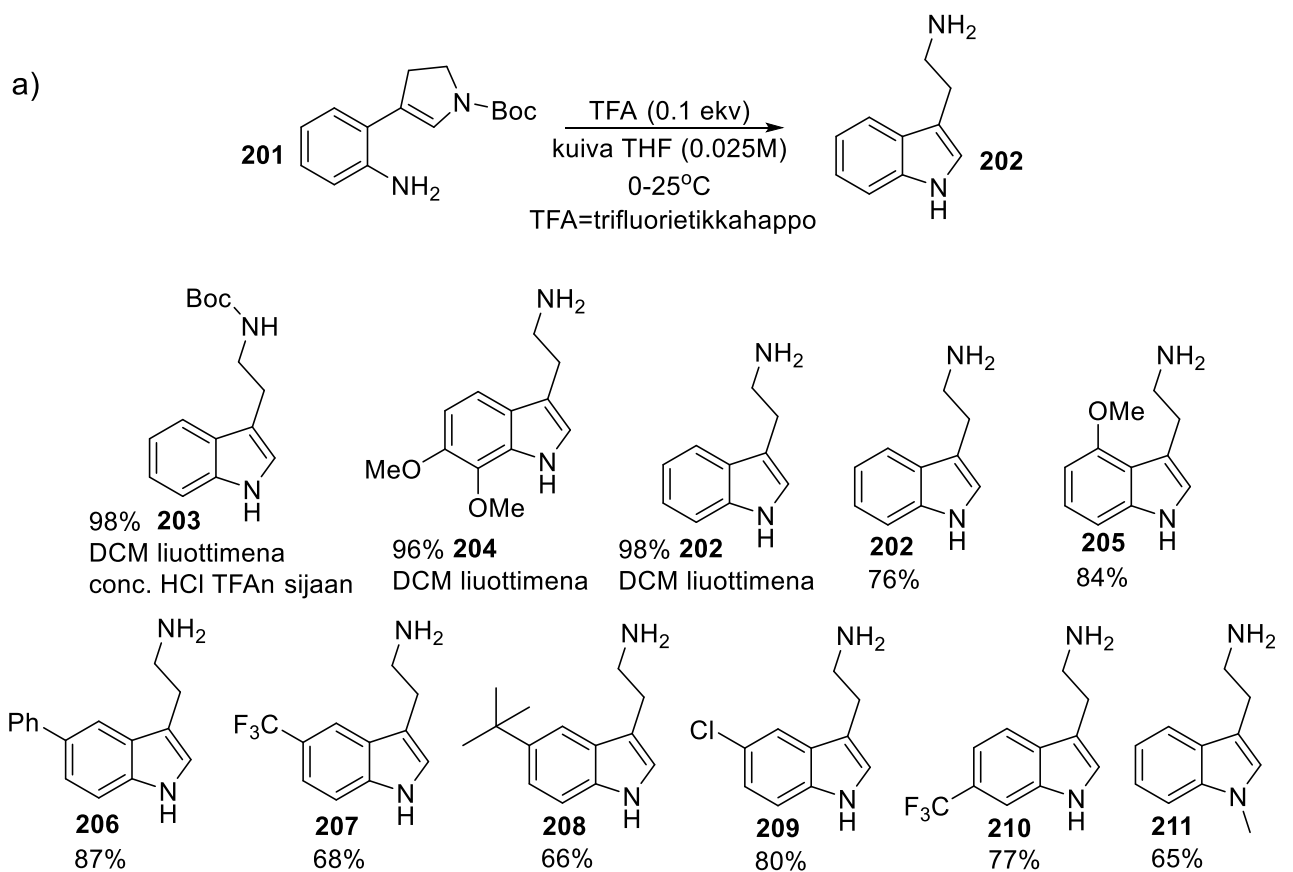
DMA=dimetyyliasetamidi
TFA=trifluorietikkahappo



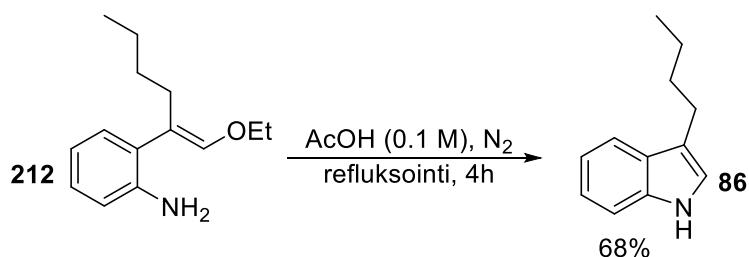
Kaavio 21: Wu ja Yan tutkivat Brønsted-hapon ja kinonin yhdessä katalysoimia indolisyntesejä.[31] Reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu olosuhteet, joiden saanto ylitti 50%. Taulukon rivin viisi olosuhteita käyttäen he syntetisoivat kaaviossa esitellyt indolit **176-191**.



Kaavio 22: Zhang *et al.* tutkivat Brønsted-hapon ja kinonin yhdessä katalysoimia indolisynteesiä.[37] Ylimpänä on tutkitun reaktion reaktioyhtälö ja taulukkoon on koottu olosuhteet, joissa saannot ylittivät 50%. Taulukon rivin neljä olosuhteita käyttäen he syntetisoivat mm. indolit **175-176, 188, 191-200**.



Kaavio 23: Nicolaou *et al.* tutkivat tryptamiinisynteesiä.[38] a) Reaktioyhtälö b) Syntetisoidut indolit. Indolit **203** ja **204** syntetisoitiin DCM:ssä kuivan THF:n sijaan. Lisäksi **203**:a syntetisoidessa he käyttivät konsentroitunutta HCl:a TFAn sijaan. Lisäksi **202** syntetisoitiin sekä kuivassa THF:ssä että DCM:ssä. Indolit **205-211** syntetisoitiin kaavion a)-osassa kuvatun reaktioyhtälön mukaisesti. b) Nicolaou *et al.* hyödynsivät samaa reaktiota myöhemmässä tutkimuksessaan.[39]



Kaavio 24: Whelligan *et al.* käyttivät kaavion reaktiota osana synteesisarjaa.[40]

2.5 Muut katalyyttiset menetelmät indolisynteeseihin

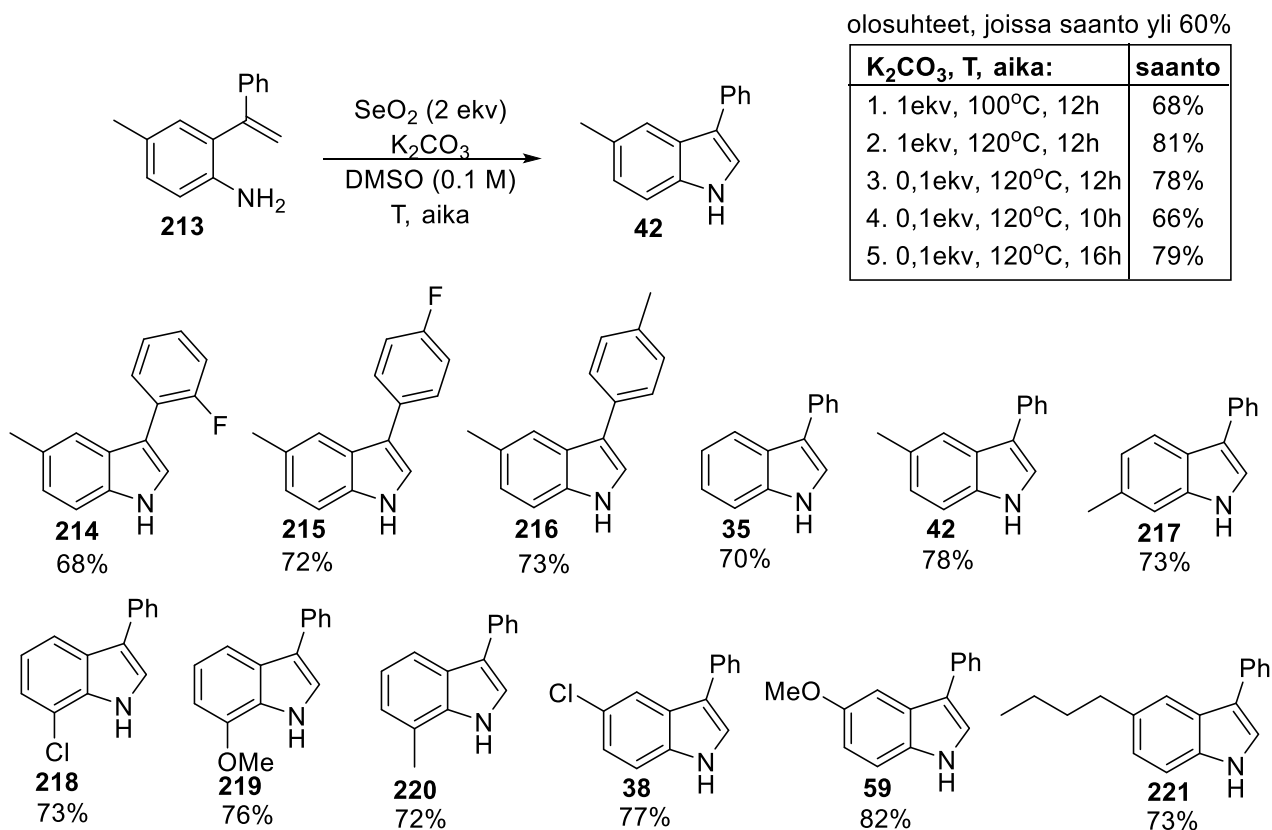
Seleeniyhdisteitä osana indolisynteesiä käsiteltiin aiemmin tässä tutkielmassa (katso kaavio 15). Myös Zhang *et al.* tutkivat seleeniyhdisteen käyttöä, mutta fenyyliseleenin sijaan he käyttivät SeO₂:ta.[41] Heidän tutkimustaan esitellään kaaviossa 25. SeO₂ toimi reaktiossa hapettimena, jonka hapettama välituote pelkistyi indoliksi (**42**, **38**, **59**, **35**, **214-221**) emäksen avulla. Substituution muutoksilla ei ollut suurta vaikutusta indolien saantoihin.

Dimetyyli(metyylitio)sulfonium triflaatti (DMTST, **224**) toimii myös katalyyttinä.[42] Okuma *et al.* suorittivat kuusi indolisynteesiä osana tutkimustaan, jotka esitellään kaaviossa 26. He kokeilivat kolmea eri typen substituutiota. Jokainen substituentti, mesyyli (**222**, **223**), tosyyli (**91b**, **84**) ja nosyyli (**103**, **112**), toimi hyvin.

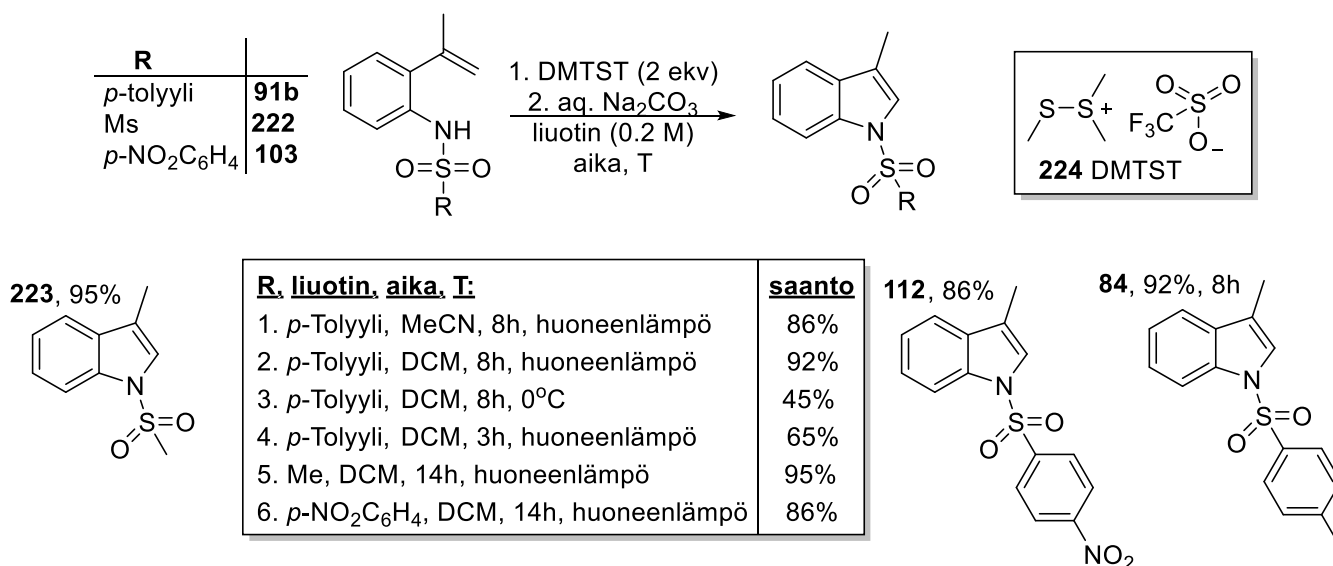
Cao, Xu ja Ji tutkivat kaksivaiheista reaktiota, jossa ensin syntyy C3-metyloitu indoli, jonka jälkeen C3-metyyliin liittyy *N*-bentseenisulfonimidi.[43] Tätä tutkimusta esitellään kaaviossa 27. *N*-fluoribentseenisulfonimidi (NFSI, **233**) ja CuBr toimivat yhdessä reaktioiden katalyytteinä. He eivät optimoineet reaktiota indolin muodostumisen perusteella, vaan lopputuotteen **225** muodostumisen perusteella. Reaktion optimointia ja valikoituja syntetisoituja indoleita esitellään kaaviossa 27.

Vanderwal ja Kearney käyttivät lähtöaineita, joissa kaksoissidos on osana pyridiiniä (**234**).[44] Heidän tutkimaansa kaksivaiheista synteesiä esitellään kaaviossa 28. Ensin BrCN katalysoi C3-substituoidun indolin muodostumisen, jonka jälkeen NH₄Cl(aq)-liuos muuntaa syanimidiryhmän aldehydiksi. He eivät optimoineet olosuhteita vaan vaihtelivat niitä eri indoleita (**235-243**) syntetisoidessaan.

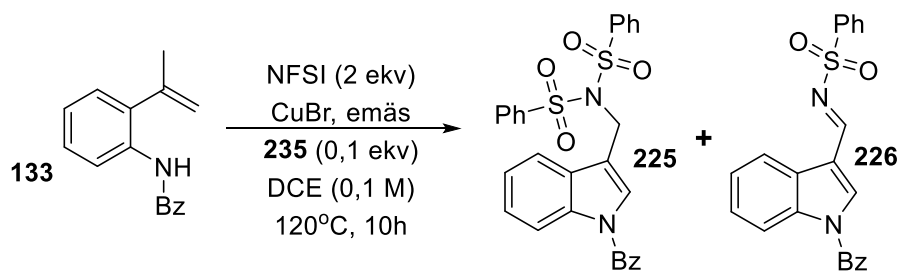
Miyauchi *et al.* suorittivat kolme indolisynteesiä osana tutkimustaan.[45] He käyttivät kolmea eri emästä katalyyttinä syntetisoidessaan **244**:sta **84**:a. Reaktioyhtälö esitellään kaaviossa 29. NaH tuotti heikomman saannon (77 %) kuin NaOMe (87%) tai K₂CO₃ (89 %). **244**:n *Z*-isomeeri ei toiminut lähtöaineena.



Kaavio 25: Zhang *et al.* tutkivat SeO₂:ta indolisynteesin katalyyttinä.[41] Reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu olosuhteet, joissa saannot olivat yli 60%. Indolit syntetisoitiin käyttäen taulukon rivin kolme mukaisia olosuhteita. Kaaviossa on esillä suurin osa tutkijoiden syntetisoimista indoleista.



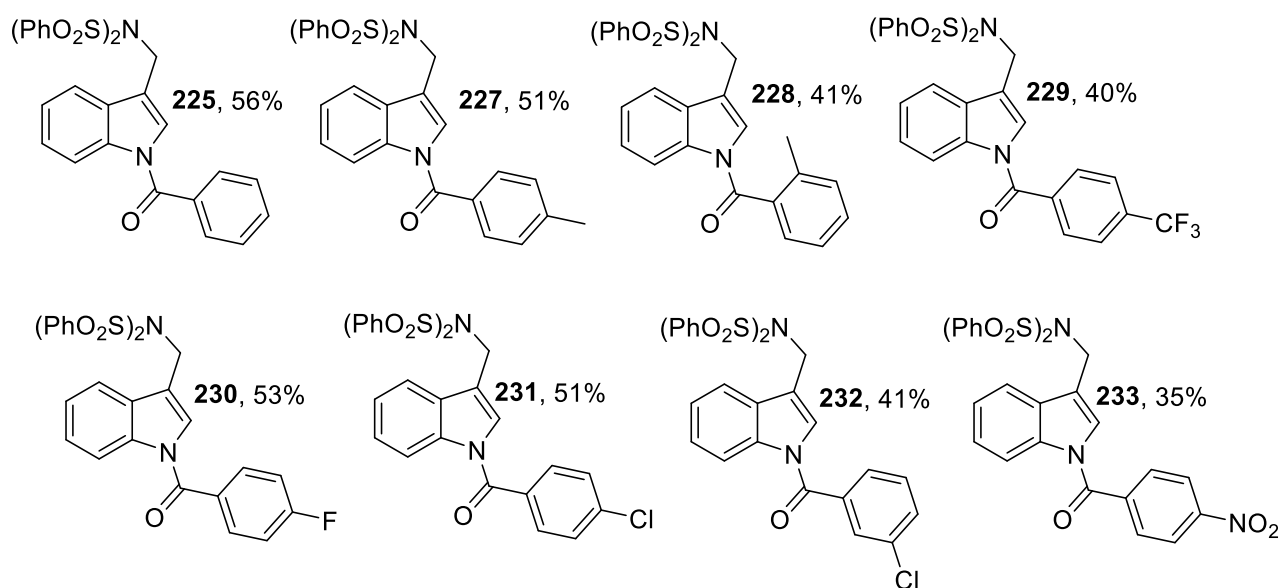
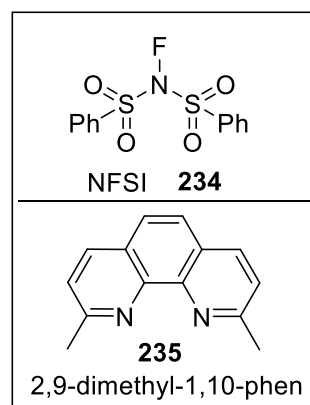
Kaavio 26: Okuma *et al.* kokeilivat DMTST:tä (**224**) katalyyttinä.[42] Ylimpänä on reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu heidän suorittamansa indolisynteesit.



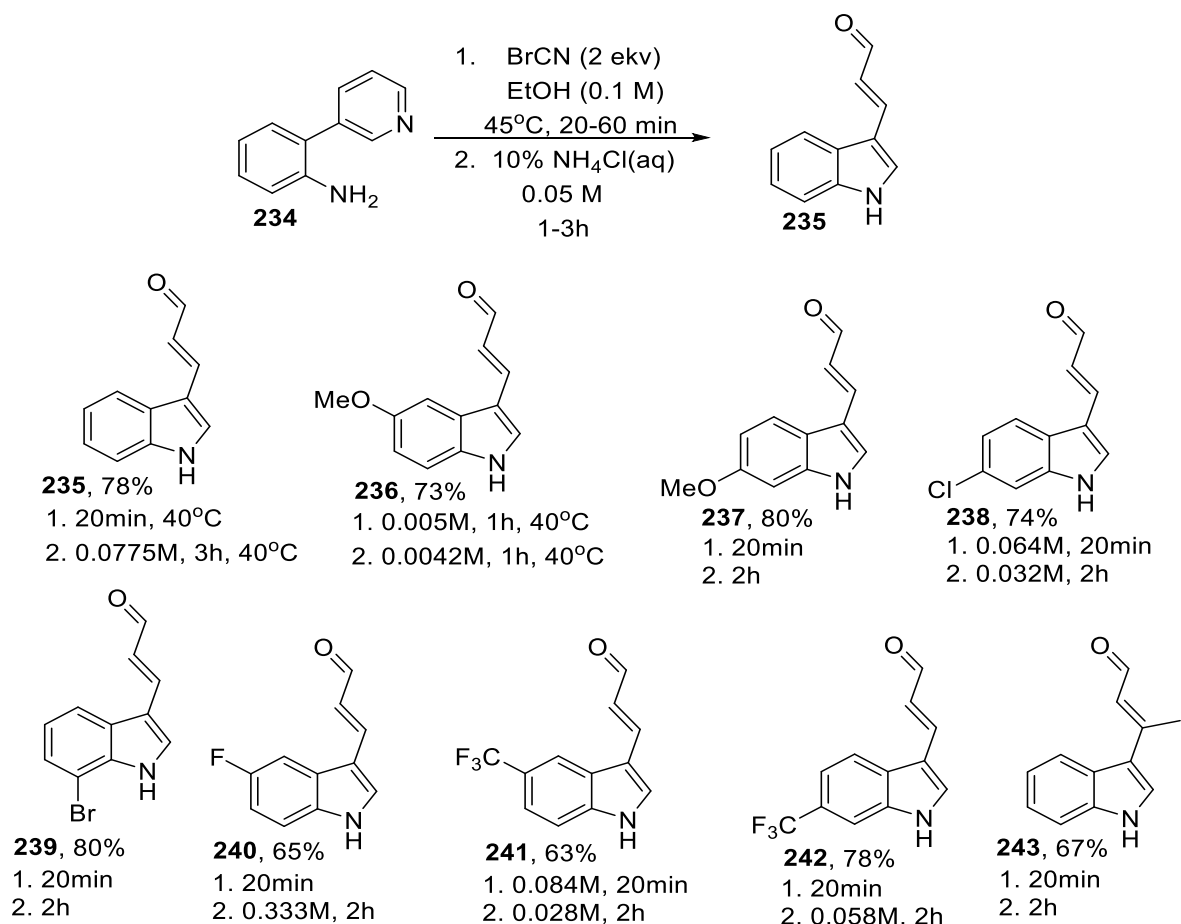
olosuhteet, joissa 100% selektiivisyys **225**:lle, ja saanto yli 50%

<u>CuBr, emäs:</u>	<u>saanto</u>
1. 0,2 ekv, -	53%
2. 0,1 ekv, K ₂ CO ₃	52%

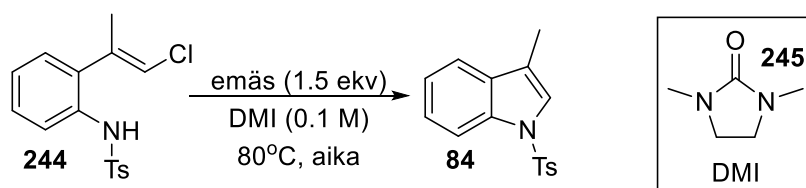
DCE=1,2-dikloorietaani



Kaavio 27: Cao, Xu ja Ji tutkivat kaksivaiheista reaktiota.[43] Reaktioyhtälö tutkitulle reaktiolle. Taulukossa on kahdet olosuhteet, joissa **225** oli ainoa tuote ja sen saanto oli yli 50%. Taulukon rivin yksi olosuhteita käytettiin syntetisoidessa mm. indolit **225-233**.



Kaavio 28: Vanderwal ja Kearney tutkivat BrCN:n katalysoimaa indolisynteesiä.[44] Synteesi oli kaksivaiheinen: 1. BrCN katalysoima indolin muodostuminen ja 2. aldehydin muodostuminen NH₄Cl(aq):n avulla. He vaihtelivat olosuhteita molempiin vaiheisiin. Indolien **235-243** saantojen alapuolelle on merkitty ensimmäisten reaktiovaiheiden olosuhteet, ja niiden alle toisten reaktiovaiheiden olosuhteet.



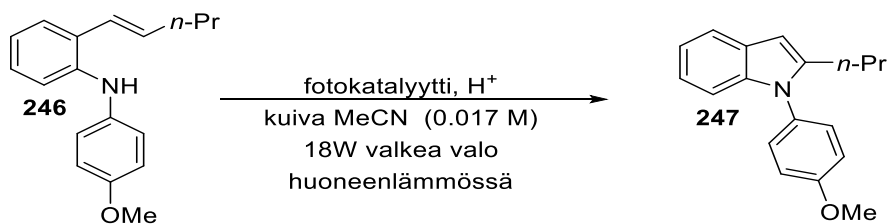
<u>emäs, aika:</u>	<u>saanto</u>
NaH, 2h	77%
NaOMe, 3h	87%
K ₂ CO ₃ , 3h	89%
K ₂ CO ₃ , 3h 80°C + 6h 120°C, Z-isomeeri	0%

Kaavio 29: Miyauchi *et al.* kokeilivat indolisynteesiä osana tutkimustaan.[45] He testasivat kolmea emästä *E*-isomeerille. He kokeilivat myös kerran **244**:n *Z*-isomeeria lähtöaineena, mutta se ei toiminut. Tiedot reaktioista on koottu kaavion taulukkoon.

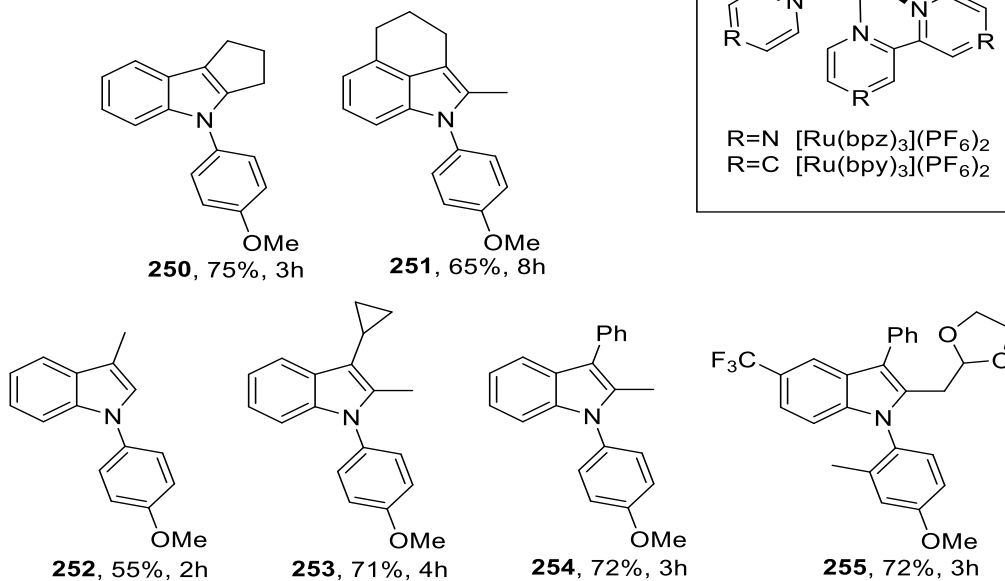
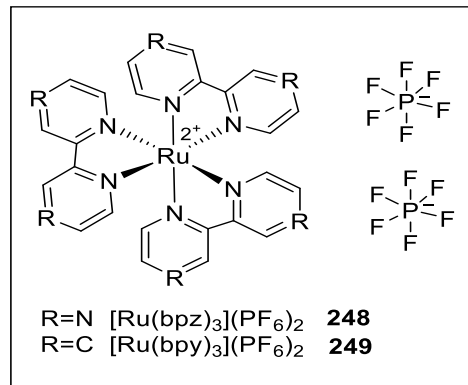
2.6 Radikaalireaktiot

Tässä luvussa käsitellään indolisynthesejä, joiden on ehdotettu tapahtuvan hapettavan katalyytin tai reagenssin yhden elektronin hapetuksen indusoimana. Kaikki mekanismit ovat hypoteettisia, sillä niitä ei voida yksiselitteisesti kokeilla todentaa. Radikaalien läsnäoloa voidaan tutkia lisäämällä radikaalikaapparia ("radical scavenger") reaktioseokseen. Radikaalikaapparit reagoivat nopeasti radikaalien kanssa. Mikäli reaktiomekanismissa on radikaaliväliaine, radikaalikaappari reagoi tuon radikaaliväliainetuotteen kanssa, jolloin odotettua lopputuotetta muodostuu vähemmän tai ei lainkaan. Saannon laskeminen radikaalikaapparia lisäämisen seurauksena voidaan siis tulkita merkiksi radikaalimekanismista. Toisaalta radikaalikaappari ja lähtöaine voivat muodostaa uuden molekyylin, jonka syntymistä voidaan myös pitää merkinä radikaalimekanismista. Radikaalikaappari voi kiinnittyä siihen lähtöaineen atomiin, johon radikaalielektroni lokalisoituu. Radikaalikaapparin ja lähtöaineen muodostaman uuden molekyylin rakenteesta ei kuitenkaan voida yksiselitteisesti päätellä radikaalielektronin lokalisoitumista lähtöaineessa, sillä kytketymisen jälkeen voi tapahtua uudelleenjärjestäytymisiä. Yleisiä radikaalikaappareita ovat esimerkiksi TEMPO eli (2,2,6,6-tetrametyylipiperidin-1-yyli)oksyyl, ja BHT eli butyloitu hydroksitolueeni eli 2,6-di-tert-butyyl-4-metyylifenoli. Toinen yleinen tutkimusmenetelmä on radikaalikellojen käyttö.[46][47][48] Molekyylin atomiin, johon radikaalielektronin epäillään lokalisoituvan, kiinnitetään radikaalikello. Radikaalikello reagoi ennalta odotetulla tavalla, mikäli radikaali lokalisoituu atomiin, johon radikaalikello on kiinnitetty. Syklopropyyli ovat yleisiä radikaalikelloja, jotka käyvät läpi uudelleenjärjestäytymisreaktion *n*-alkeeneiksi radikaalin oikean lokalisoitumisen seurauksena. Radikaalikaapparien ja -kellojen positiiviset signaalit radikaalien suhteen kertovat vain radikaaliväliainetodennäköisistä läsnäoloista. Näiden positiivisten signaalien puute ei sulje pois radikaalimekanismin mahdollisuutta. Toisaalta positiiviset signaalit kelloista ja/tai kaappareista eivät tarkoita varmuutta radikaalimekanismista, vaan ne kertovat vain siitä, että radikaalimekanismi on todennäköinen tai mahdollinen. Samalla tavalla radikaalikaapparin ja lähtöaineen muodostaman uuden molekyylin rakenteesta voidaan päätellä vain eri vaihtoehtojen todennäköisyyksiä radikaalielektronin lokalisoitumiselle lähtöaineessa.

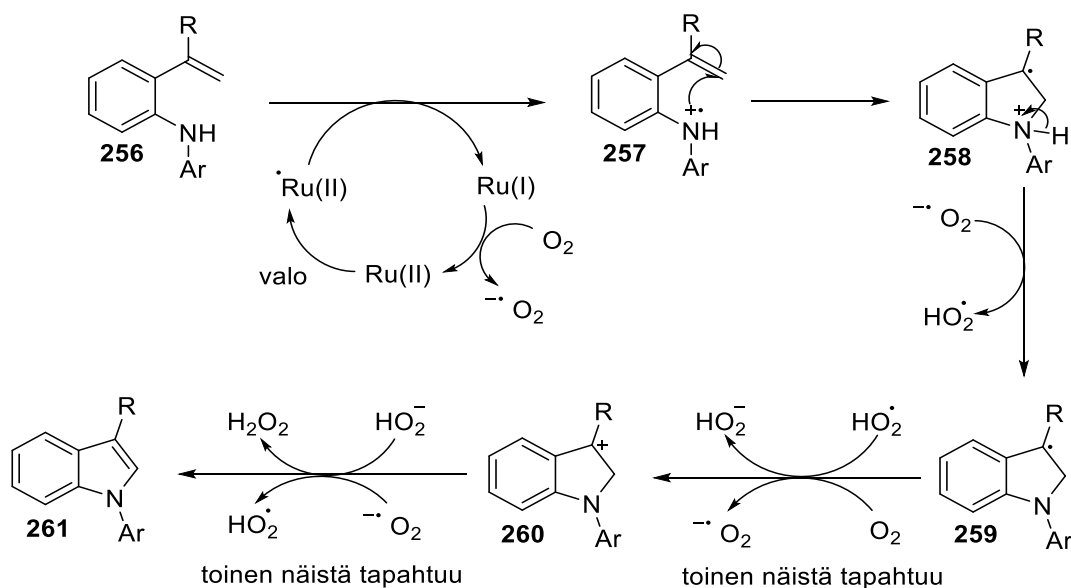
Esimerkiksi Maity ja Zheng tutkivat indolisyntheseä rutenium-fotokatalyytillä (**248**).[49] He optimoivat reaktion, jossa **246** muuntuu C2-substituoiduksi indoliksi **247**. Heidän tutkimustaan esitellään kaaviossa 30. C2-hiilen substituoitio vaikuttaa tärkeältä **252**:n heikon saannon perusteella. Bentsyylinen syklopropyyli ei auennut, mutta he eivät tulkinneet sen sulkevan pois kaaviossa 31 esitettyä radikaalimekanismia, koska benstyylinen syklopropyyli verrattain stabiili rakenne.[46] He suorittivat kontrollireaktion, jossa TPP (tetrafenyyliporfyriini) korvasi **248**:n. Tämä kontrollireaktio ei toiminut, ja tämän tuloksen he tulkitsivat sulkevan pois singlettihapen roolin mekanismissa.[50] Heidän ehdottamansa reaktiomekanismi esitellään kaaviossa 31. Heidän ehdotuksessaan fotokatalyytin **248** syklistä valo hapettaa Ru(II):n Ru(II)-radikaaliksi, joka hapettaa lähtöaineen **256** radikaaliksi. Hapettaessaan lähtöaineen **256** Ru(II)-radikaali pelkistyy Ru(I):ksi, jonka happimolekyyli hapettaa takaisin Ru(II):ksi, jonka jälkeen sykli alkaa alusta. Ru(II)-radikaalin hapettama **257**, on radikaali, jossa varaus sekä että radikaalielektroni ovat lokalisoituneet tyypeen. Seuraavaksi 5-rengas sulkeutuu, ja muodostuu protonoitu indolideeniradikaali **258**, jossa radikaalielektroni on lokalisoitunut C3-hiileen. **258** deprotonoituu **259**:ksi, joka hapettuu **260**:n kautta **261**:ksi.



fotokatalyytti, aika, happo	saanto
1. 2 mol% 248 , 12h, 2500 mg/mmol silikageeli	68%
2. 4 mol% 248 , 12h, 2500 mg/mmol silikageeli	88%
3. 2 mol% 249 , 24h, 2500 mg/mmol silikageeli	19%
4. 2 mol% 248 , 12h, 0,2 mmol AcOH	60%

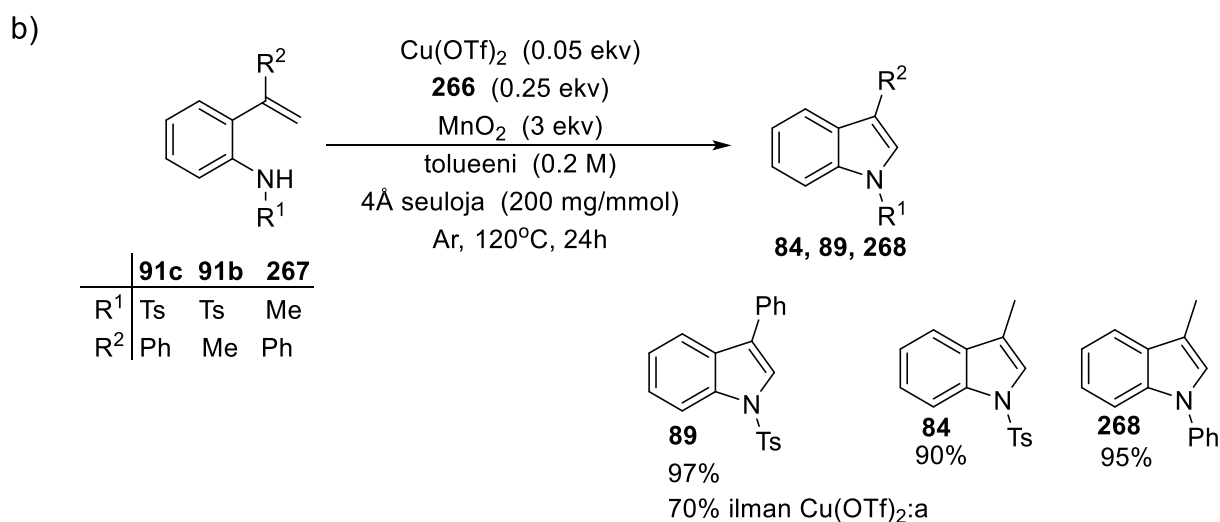
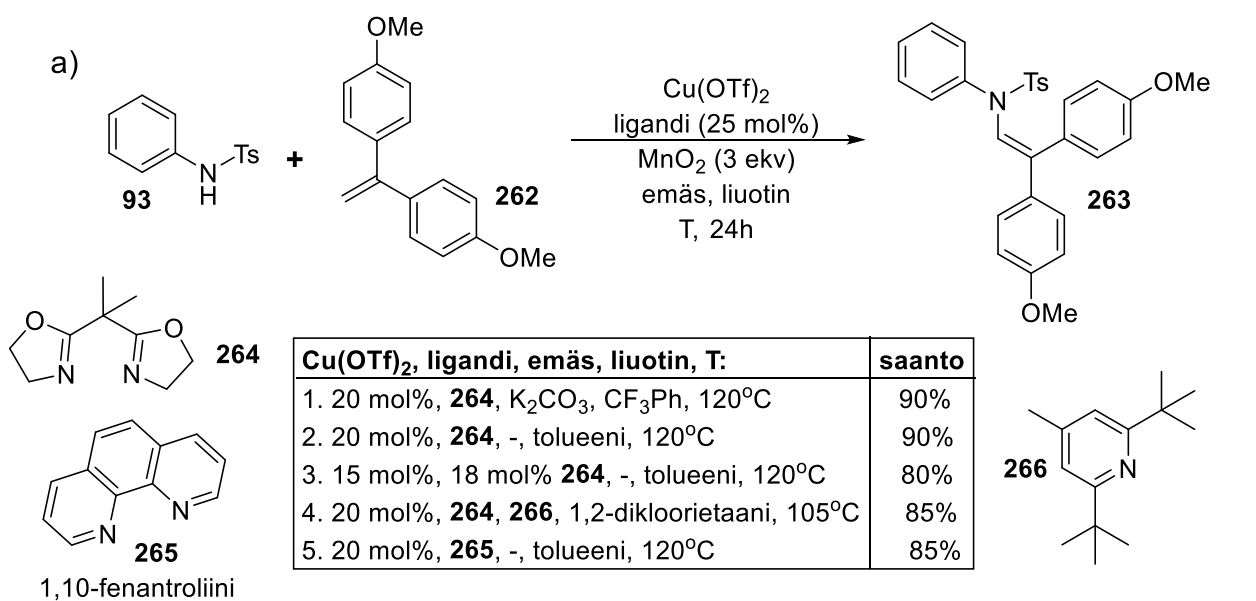


Kaavio 30: Maity ja Zheng tutkivat indolisynteesiä fotokatalyytillä.[49] Tutkitun reaktion reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu olosuhteet, joissa konversio oli 100%. Indolit **250-255** ovat heidän syntetisoimansa C3-substituoidut indolit. Synteetit tehtiin taulukon rivin kaksi mukaisissa olosuhteissa. Saantojen vieressä on reaktioaika. **248** ja **249** ovat fotokatalyyttien rakenteet.

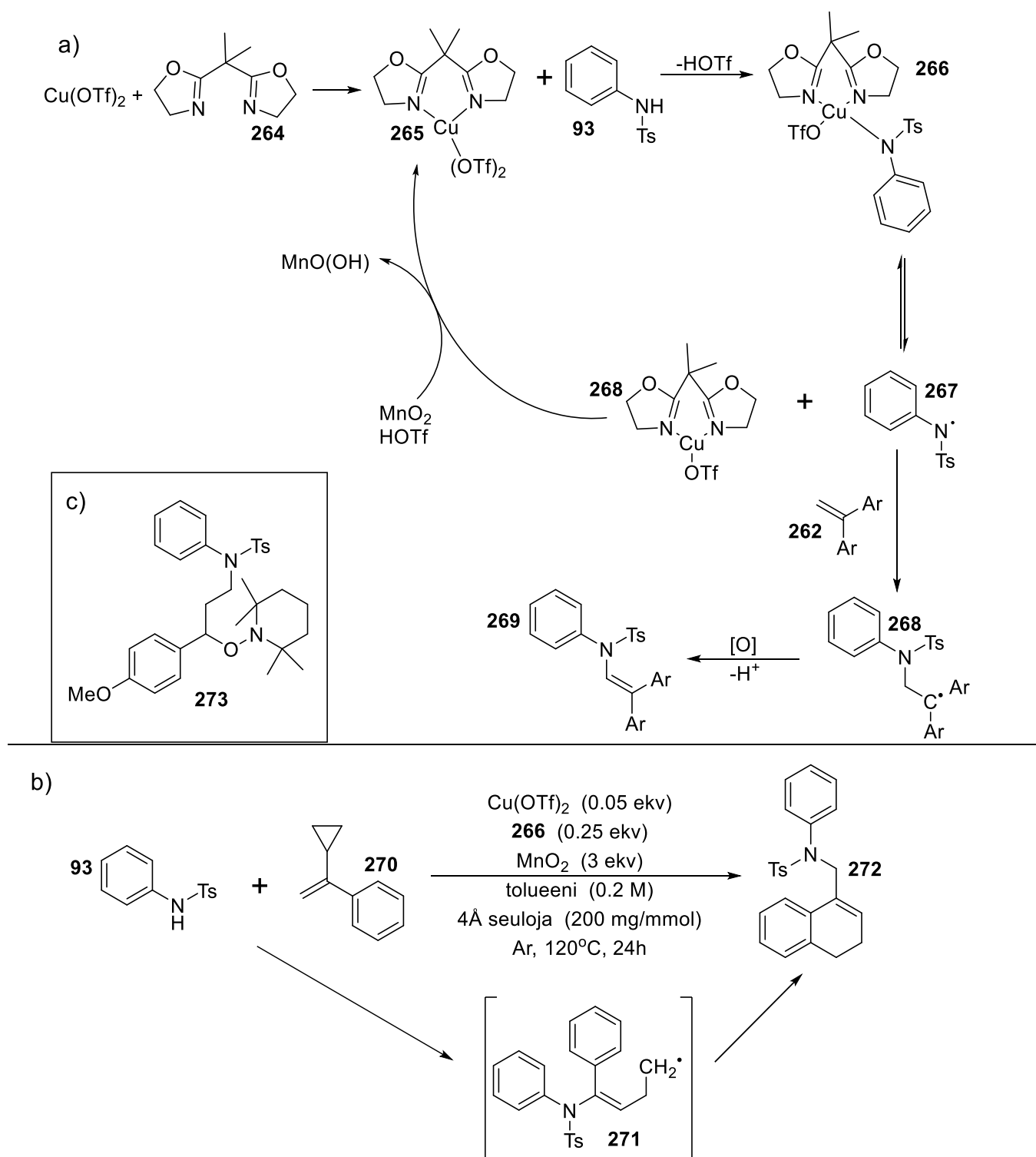


Kaavio 31: Maity ja Zheng ehdottivat kaaviossa kuvattua mekanismia tutkimalleen reaktiolle.[49] Viimeisissä reaktiovaiheissa joko nuolten ylä- tai alapuoliset mekanismit tapahtuvat peräkkäin.

Liwosz ja Chemler tutkivat kuparikompleksia katalyyttinä ja MnO_2 :a hapettimena.[51] He optimoivat reaktion olosuhteet intermolekulaariselle reaktiolle, jossa **93** ja **262** yhdistyvät **263**:ksi (katso kaavio 32a). He tekivät myös intramolekulaarisia indolisynteesejä, joista kolmen lähtöaineen bentsyylinen asema oli substituoitu (**91b-c**, **267**), ja tuotteena oli C3-substituoituja indoleita (**84**, **89**, **268**) (kaavio 32b). Kaikilla C3-substituoituilla indoleilla oli hyvät saannot. He arvelivat, että $Cu(OTf)_2$ toimi katalyyttinä ja MnO_2 toimi stoikiometrisenä hapettimena. **89** tuotti hyvän saannon myös ilman $Cu(OTf)_2$:a. Aniliinien hapetus MnO_2 :lla on tunnettu reaktio[52], joten he tulkitsivat usean mekanismin olevan mahdollisia. He pyrkivät selvittämään intermolekulaarisen reaktion mekanismia. Heidän ehdottamansa mekanismi esitellään kaaviossa 33a. 1,4-sykloheksadieenin (radikaalikaappari) ei vaikuttanut reaktioon 4-metoksistyreenin ja **93**:n välillä. TEMPOn lisääminen puolestaan tuotti **273**:a (katso kaavio 33). **273** (rakenne kaaviossa 33c) syntymistä he pitivät merkinä radikaalimekanismista. He tekivät myös radikaalikellokokeen (**93** ja **270** lähtöaineina), joka tuotti kinolonin **272** (kaavio 33b). **270**:n sisältämä syklopropyyli rakenne katosi, jonka he myös tulkitsivat merkiksi radikaalimekanismista. He arvelivat kinolonin muodostuvan välituotteen **271** kautta. Intermolekulaarisen reaktion mekanismissa ligandi **264** koordinoituu kupariin (**265**), jonka jälkeen **93** koordinoituu samaan kupariin (**266**) (kaavio 33a). **266** on heidän ehdotuksensa mukaan tasapainossa parin **267/268** kanssa aiemmin raportoidun tutkimuksen mukaan.[53] MnO_2 hapettaa **268**:n **265**:ksi, ja katalyyssisykli alkaa alusta. **267** ja **262** reagoivat keskenään, ja muodostavat **268**:n, joka hapettuu lopputuotteeksi **269**.



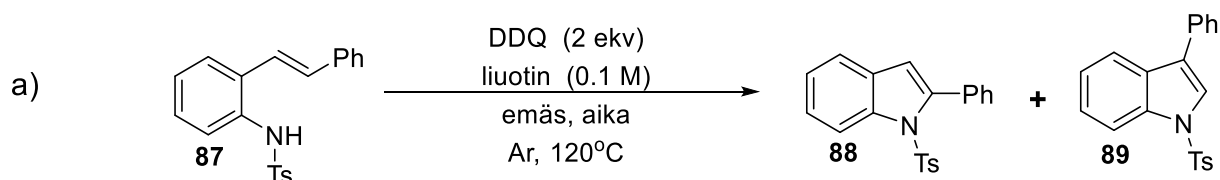
Kaavio 32: Liwosz ja Chemler tutkivat aniliinijohdannaisen tyyppien sitoutumista kaksoissidokseen.[51] a) Tutkitun reaktion reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu parhaat olosuhteet. **266** on emäksen rakenne. **264** ja **265** ovat ligandien rakenteita. b) Reaktioyhtälö intramolekulaarisille reaktioille, joiden tuotteina olivat C3-substituoidut indolit **84**, **89** ja **268**. **89**:n he syntetisoivat myös ilman Cu(OTf)₂:a, josta tuloksena oli pienempi saanto.



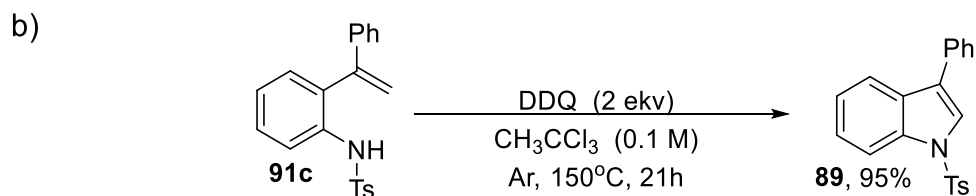
Kaavio 33: Liwoszin ja Chemlerin tutkimuksen mekanistisia kokeita.[51] a) Ehdotettu reaktiomekanismi. b) Radikaalikellokoe, jonka he ehdottivat tuottavan **271**:n kautta kinoloniksi **272**. c) **273**:a muodostui, kun **93** ja 4-metoksistyreeni reagoivat TEMPO:n läsnä ollessa.

Jang ja Youn tutkivat DDQ:ta (**274**) katalyyttinä indolisynteesissä.[54] He optimoivat reaktion, jossa *N*-Ts-2-styryylaniliini **87** ja reagoi C2-substituoiduksi indoliksi **88**, kuten kaaviossa 34a esitetään. He kokeilivat reaktion sopivuutta myös yhdelle C3-substituoidulle indolille (**89**), ja saanto olikin

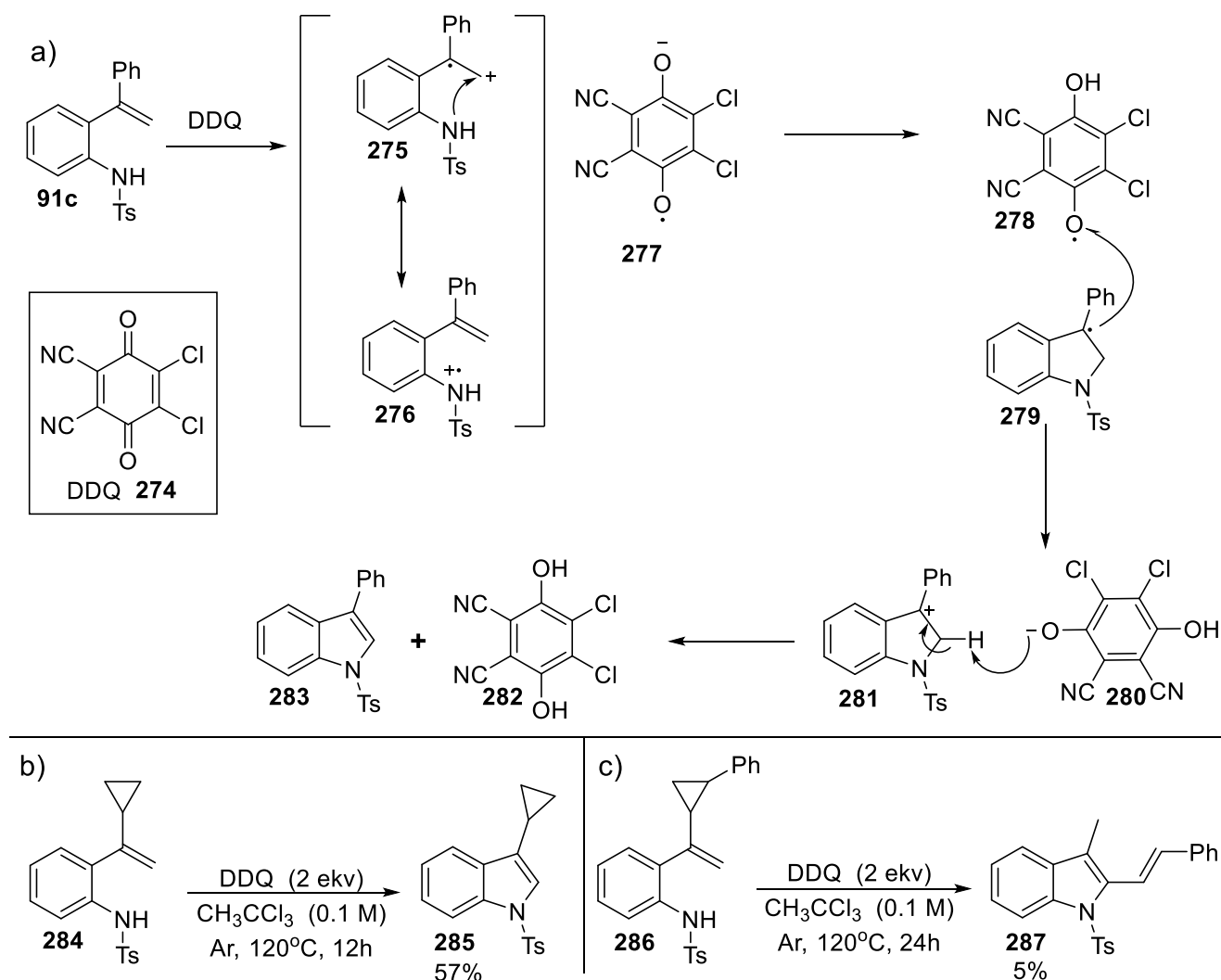
hyvä (95%) (kaavio 34b). He suorittavat myös mekanistisia tutkimuksia, joiden perusteella he ehdottivat reaktiolle mekanismia, joka esitetään kaaviossa 35a. TEMPOn lisääminen reaktioseokseen tiputti saantoa olosuhteiden optimointiin käytetylle reaktiolle 96%:sta 15%:n. BHT:n lisääminen puolestaan tiputti saantoa alle yhteen prosenttiin. Näiden tulosten Jang ja Youn tulkitsivat olevan merkkejä radikaalimekanismista. Lähtöaine, jonka bentsyylinen asema oli substituoitu syklopropyyllillä (**284**), tuotti C3-syklopropyyli-substituoidun indolin **285** (kaavio 35b). Syklopropyyli ei siis auennut, mutta fenyloitu syklopropyyli (**286**) lähtöaineena tuotti monimutkaisen seoksen, josta he eristivät **287**:a 5% (kaavio 35c). Syklopropyyli-rakenne siis katosi, mikä heidän mielestään oli merkki radikaalimekanismista. Tämän eron syklopropyylien käyttäytymisissä he arvelivat johtuvan niiden erilaisten stabiiliuksista.[46][47][48] Heidän ehdottamansa mekanismi alkaa sillä, että DDQ hapettaa lähtöaineen **91c**:n **276**:ksi, jolla on resonanssirakenne **275** (kaavio 35a). Seuraavaksi **275** sulkee 5-renkaan ja deprotonoituu **279**:ksi. **279**:n C3-hiileen lokalisoitunut radikaalielektrooni siirtyy **278**:n radikaalihapelle. Tämän jälkeen **281** deprotonoituu indoliksi **283**.



liuotin, emäs, aika:	88 / 89
1. CCl ₄ , -, 7h	96% / 0%
2. CH ₃ CCl ₃ , -, 24h	96% / 0%
3. c-heksaani, -, 24h	81% / 9%
4. CH ₃ CCl ₃ , 1 ekv Na ₂ CO ₃ , 24h	91% / 0%
5. CH ₃ CCl ₃ , 1 ekv K ₂ CO ₃ , 24h	90% / 0%

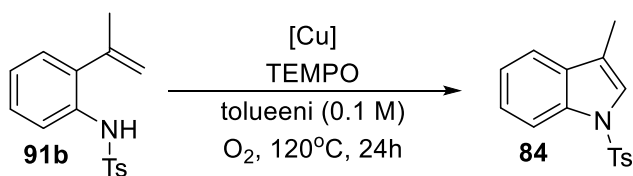


Kaavio 34: Jang ja Youn tutkivat DDQ-katalysoitua indolisynteesiä.[54] a) Tutkitun reaktion reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu olosuhteet, joissa saannot olivat vähintään 90%. b) Heidän suorittamansa synteesi C3-substituoidulle indolille.



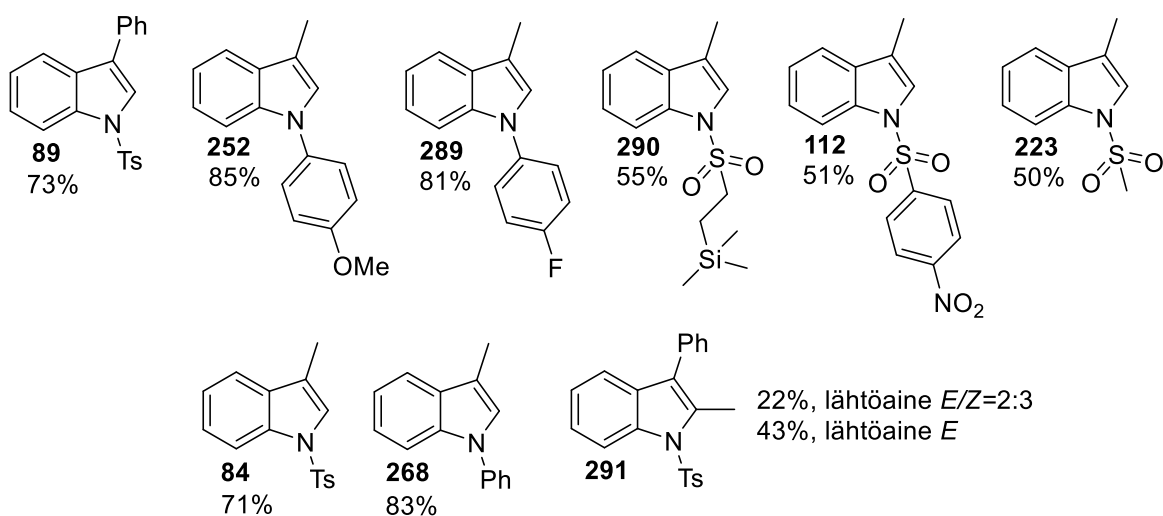
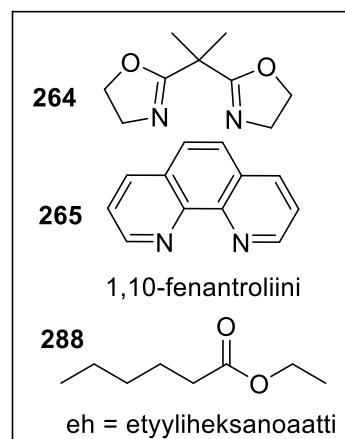
Kaavio 35: Jang ja Youn tutkivat DDQ:n katalysoiman indolisynteesin mekanismia.[54] a) Ehdotettu mekanismi. b) Radikaalikellokoe c) Radikaalikellokoe. **287** eristettiin monimutkaisesta seoksesta.

Liwoz ja Chemler jatkoivat kuparikatalyyttien käyttöä indolisynteesissä myöhemmin.[55] Verrattuna aiempaan tutkimukseensa[51] (katso kaavio 32) MnO_2 oli korvattu O_2 :lla ja TEMPolla. Myös valittu ligandi oli erilainen (**288–264**:n sijaan). Tätä uudempaa tutkimusta esitellään kaaviossa 36. Typen substituentteina aryyyliryhmät (**252**, **289**, **268**) toimivat paremmin kuin tosyylit (**84**) ja muut sen kaltaiset ryhmät (**112**, **223**, **290**). Kaaviossa 37 on heidän ehdottamansa mekanismi, joka on hyvin samankaltainen kuin heidän aiemmassa tutkimuksessaan[51] ehdottama mekanismi (kaavio 33). Lähtöaine **91b** koordinoituu kupariin, ja syntyy kompleksi **292**. **292** on tasapainossa parin Cu(I) ja **293** kanssa. TEMPO-radikaali hapettaa Cu(I) :n Cu(II) :ksi, ja samalla TEMPO-radikaalista tulee TEMPO-anioni. TEMPO-anionista tulee taas TEMPO-radikaali O_2 :n avulla. **293** 5-rengas sulkeutuu, ja syntyy indoliiniradikaali **294**, joka hapettuu indoliksi **84**.

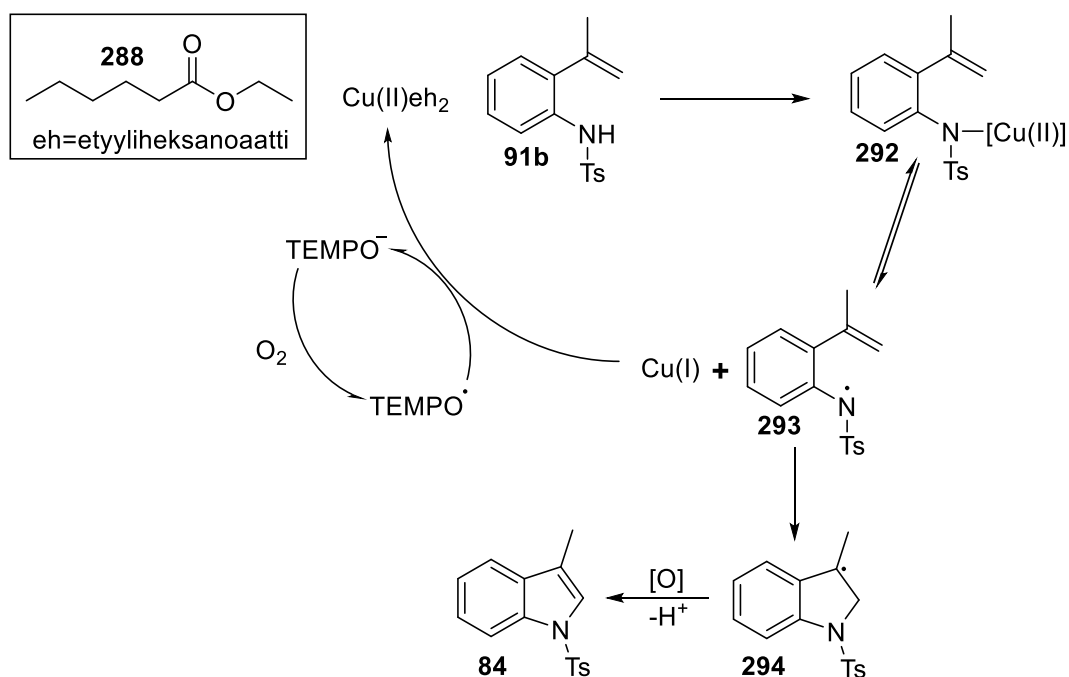


Olosuhteet, joissa saanto yli 60%

Cu-katalyytti, TEMPO:	saanto
1. Cu(OTf) ₂ * 264 0,2 ekv, 0,5 ekv	65%
2. Cu(OTf) ₂ * 265 0,2 ekv, 0,5 ekv	65%
3. Cu(eh) ₂ 0,15 ekv, 0,2 ekv	73%
4. Cu(eh) ₂ 0,15 ekv, 0,1 ekv	71%

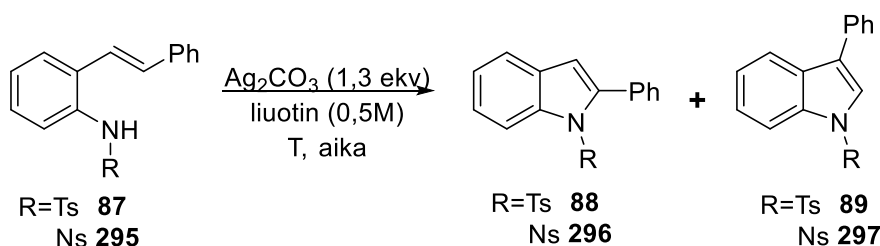


Kaavio 36: Liwosz ja Chemler tutkivat Cu(II)-katalysoitua indolisynteesiä.[55] Tutkitun reaktion reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu olosuhteet, joissa saannot olivat yli 60%. Taulukon rivin kolme olosuhteita käytettiin kaaviossa esitettävien indolien syntetisoimiseen. **291** puhtaasta *E*-isomeerista tuotti saannon 43%, ja *E/Z*-isomeerien 2:3-seoksesta 22%:n saannon.

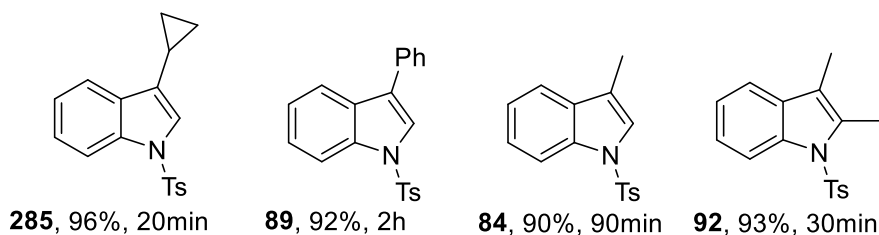


Kaavio 37: Liwoszin ja Chemlerin ehdottama mekanismi heidän tutkimalleen reaktiolle.[55] Tämä mekanismi on hyvin samankaltainen kuin heidän aiemmassa tutkimuksessaan[51] ehdottamansa mekanismi intermolekulaariselle reaktiolle, jota esitellään kaaviossa 33.

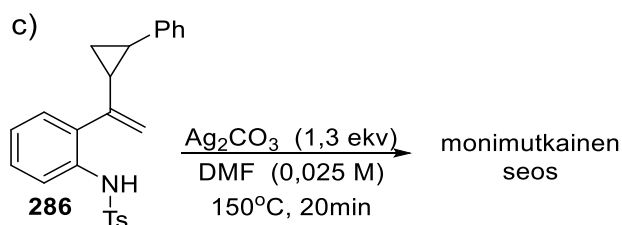
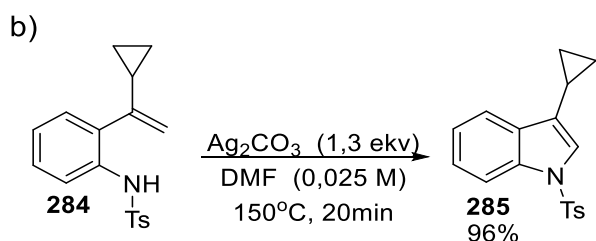
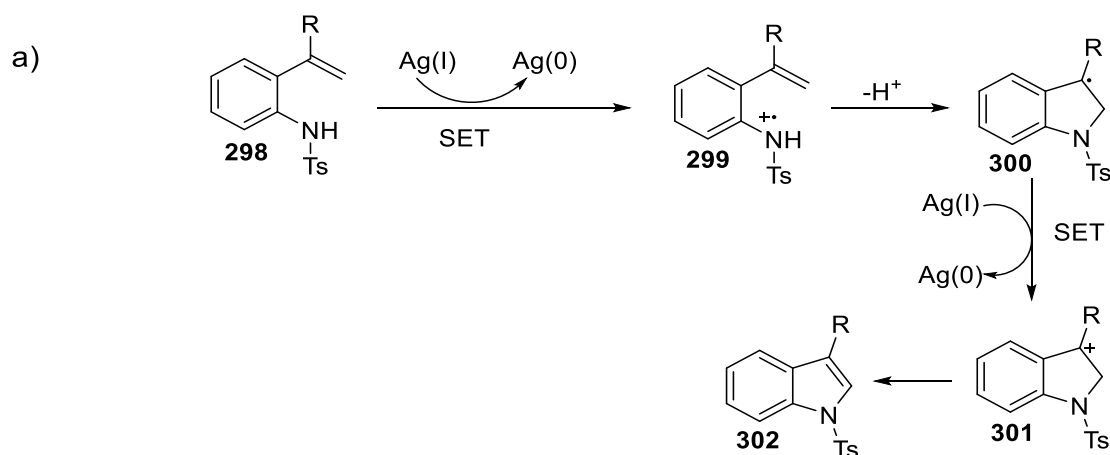
Myös Ag(I):ta on käytetty katalyyttinä. Youn *et al.* käyttivät Ag₂CO₃:a katalyyttinä omassa tutkimuksessaan.[56] He optimoivat reaktion C2-substituoidun indolin synteesille. Tutkitun reaktion reaktioyhtälö, reaktion optimointia ja syntetisoituja indoleita esitellään kaaviossa 38. He kokeilivat neljää lähtöainetta, joissa 2-alkenyylilaniliinijohdannaisen alkenyylin bentsyylinen asema oli substituoitu. Nämä lähtöaineet tuottivat C3-substituoidut indolit **285**, **89**, **84**, **92**. Kaikki neljä bentsyyllisesti substituotua lähtöainetta tuottivat C3-substituoidun indolin vähintään 90%:n saannot. **285**, **89**, **84** ja **92** saannot olivat parempia kuin C2-substituotujen indolien saannot. He suorittivat myös kokeita selvittääkseen reaktion mekanismia. Heidän ehdottamansa mekanismi esitellään kaaviossa 39a. TEMPOn lisääminen olosuhteiden optimointiin käytettyyn reaktioon ei pienentänyt saantoa, mutta BHT:n lisääminen pienensi saantoa 83%:sta 18%:n. Tämän eron mahdollisiksi syiksi he epäilivät TEMPOn hitaampaa reaktiota tai BHT:n reaktiota Ag₂CO₃:n kanssa, joka vähentäisi katalyytin määrää reaktioseoksessa. Radikaalikellokokeet, jotka esitellään kaavioissa 39b ja 39c, tuottivat hyvin samankaltaiset tulokset kuin Jangin ja Younin tutkimus[54] (katso kaaviot 35b ja 35c). Näiden tulosten ja kirjallisuuden perusteella Youn *et al.* ehdottivat mekanismia, jossa yksi elektroni siirtyy lähtöaineelta **289** Ag(I):lle, jonka seurauksena lähtöaineesta tulee radikaalikationi **299** ja Ag(I) pelkistyy Ag(0):ksi. **299** deprotonoituu indoliiniradikaaliksi **300**, jonka Ag(I) hapettaa yhden elektronin siirrolla indoliinikationiksi **301**. Lopuksi **301** deprotonoituu indoliksi **302**.



R, liuotin, T, aika:	C2-subst. / C3-subst.
1. Ts, DMF, 120°C, 3h	82% / 0%
2. Ts, 0,025M DMF, 150°C, 30min	83% / 0%
3. Ts, heptaani, 150°C, 12h	74% / 15%
4. Ns, heptaani, 150°C, 12h	49% / 39%

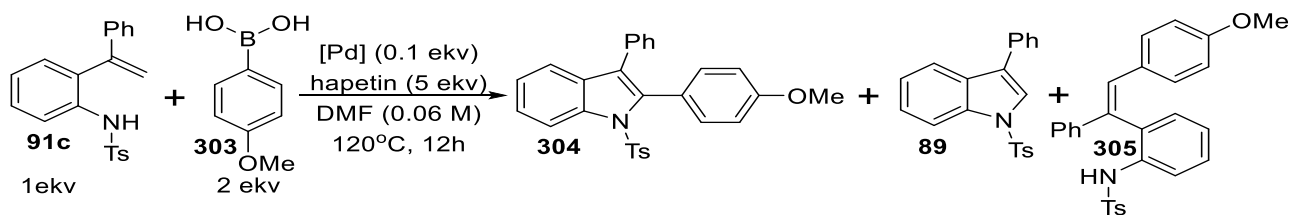


Kaavio 38: Youn *et al.* tutkivat Ag_2CO_3 :a katalyyttinä.[56] Tutkitun reaktion reaktioyhtälö. Taulukkoon on koottu parhaat olosuhteet. Taulukon rivin kaksi olosuhteet olivat parhaat, ja he käyttivät niitä syntetisoidessaan useita indoleita, mm. **285**, **89**, **84** ja **92**.



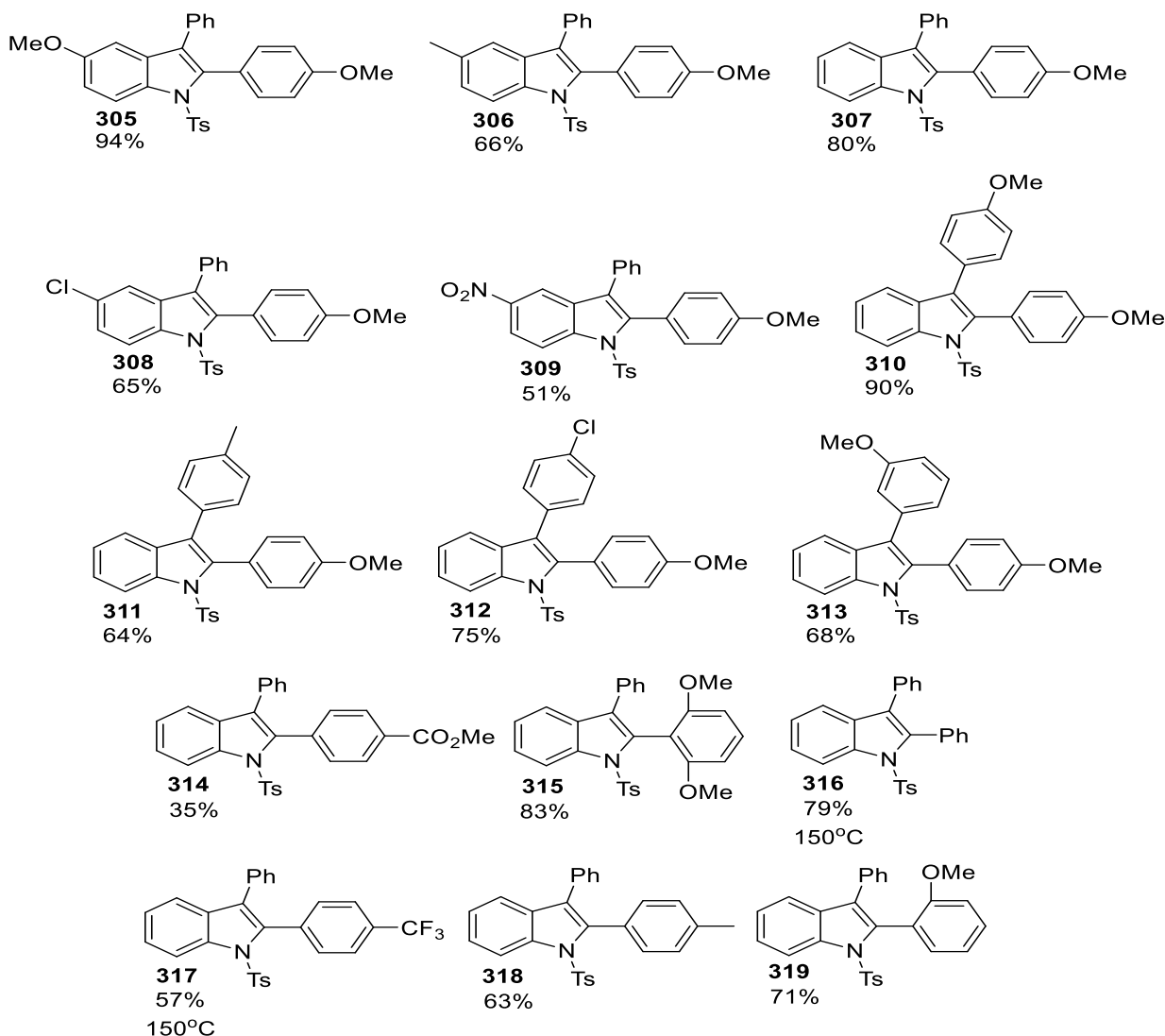
Kaavio 39: a) Tutkijoiden Youn *et al.* ehdottama mekanismi heidän tutkimalleen reaktiolle.[56] b) Radikaalikellokoe (vertaa kaavioon 35b) c) Radikaalikellokoe (vertaa kaavioon 35c). Radikaalikellokokeiden tulokset ovat hyvin samankaltaiset kuin Jangin ja Younin tutkimuksen tulokset[54] (kaavio 35). SET=single electron transfer=yhden elektronin siirtyminen

Yu, Li ja Zeng tutkivat tandemreaktiota, jossa bentsyyllisesti substituoidun lähtöaineen vinyylinen hiili substituoituu boorihappojohdannaisen avulla, jonka jälkeen muodostuu indoli hapettavalla syklistaatiolla.[57] He optimoivat olosuhteet tandemreaktion tuotteelle **304**. He käyttivät reaktiossa kahta katalyyttiä yhtä aikaa samassa reaktioseoksessa, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ja Ag_2CO_3 . Reaktioyhtälö, optimoidut olosuhteet sekä valikoituja syntetisoituja indoleita esitellään kaaviossa 40. Korkea elektronitiheys C3-aryylisubstituentissa (**310**) tai aniliinirenkaassa (**305**) tuotti hyviä saantoja. Alhainen elektronitiheys puolestaan laski saantoja (**309**, **312**). Myös C2-substituutio toimi paremmin korkean elektronitiheyden omaavilla ryhmillä (**315**) kuin alhaisen elektronitiheyden omaavilla ryhmillä (**314**, **317**). He tekivät monia kontrollireaktioita selvittääkseen mekanismin. Olosuhteiden optimointiin käytetty reaktio alemmassa lämpötilassa (90°C) tuotti **305**. **305** lähtöaineena, 120°C :n lämpötilassa, tuotti **304**:a. Tämän he tulkitsivat tarkoittavan, että C2-substituutio tapahtuu ensin. **305** reagoi **304**:ksi myös pelkän Ag_2CO_3 :n ollessa katalyyttinä. Sama tapahtui myös $\text{Pd}(\text{OAc})_2$:n ja $\text{Cu}(\text{OAc})_2$:n ollessa yhdessä katalyytteinä, mutta $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ yksin ei toiminut. Näiden tulosten he tulksivat tarkoittavan sitä, että Ag_2CO_3 ja $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ voivat molemmat yksinään toimia hapettavina katalyytteinä indolin muodostumisessa. Reaktio, jossa **305** oli lähtöaine ja Ag_2CO_3 ainoa katalyytti, toimi heikommin TEMPO:n läsnä ollessa ja ei lainkaan BHT:n läsnä ollessa. Näiden kahden kokeen perusteella he arvelivat radikaalimekanismin olevan todennäköinen. Reaktio, jossa **91c** ja **303** olivat lähtöaineina, tuotti vain **89**:a, kun $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ puuttui reaktioseoksesta, joten heidän tulkintansa oli, että $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ yksinään toimi katalyyttinä C2-substituutiolle. Kaikkien näiden tulosten perusteella he ehdottivat reaktiomekanismeja, jotka esitellään kaaviossa 41. Lähtöaine **320** koordinoituu palladiumiin (**321**), johon koordinoituu myös boorihapon aryyyliryhmä (**322**). Seuraavaksi tapahtuu transmetallaatio ja aryyyliryhmä liittyy lähtöaineeseen, ja syntynyt molekyyli **323** irtoaa palladiumista. Tämän jälkeen he ehdottavat kahta eri reittiä indolin **328** muodostumiselle, toinen palladiumin katalysoima ja toinen hopean katalysoima. Palladiumin katalysoimassa mekanismissa **324** koordinoituu palladiumiin, ja syntyy kompleksi **326**, joka deprotonoituu kompleksiksi **327**. **327** kokee transmetallaation, jonka tuloksena on indoli **328**. Hopean katalysoima mekanismi on samanlainen kuin Youn *et al.* ehdottama mekanismi (kaavio 39) heidän tutkimuksessaan[56].

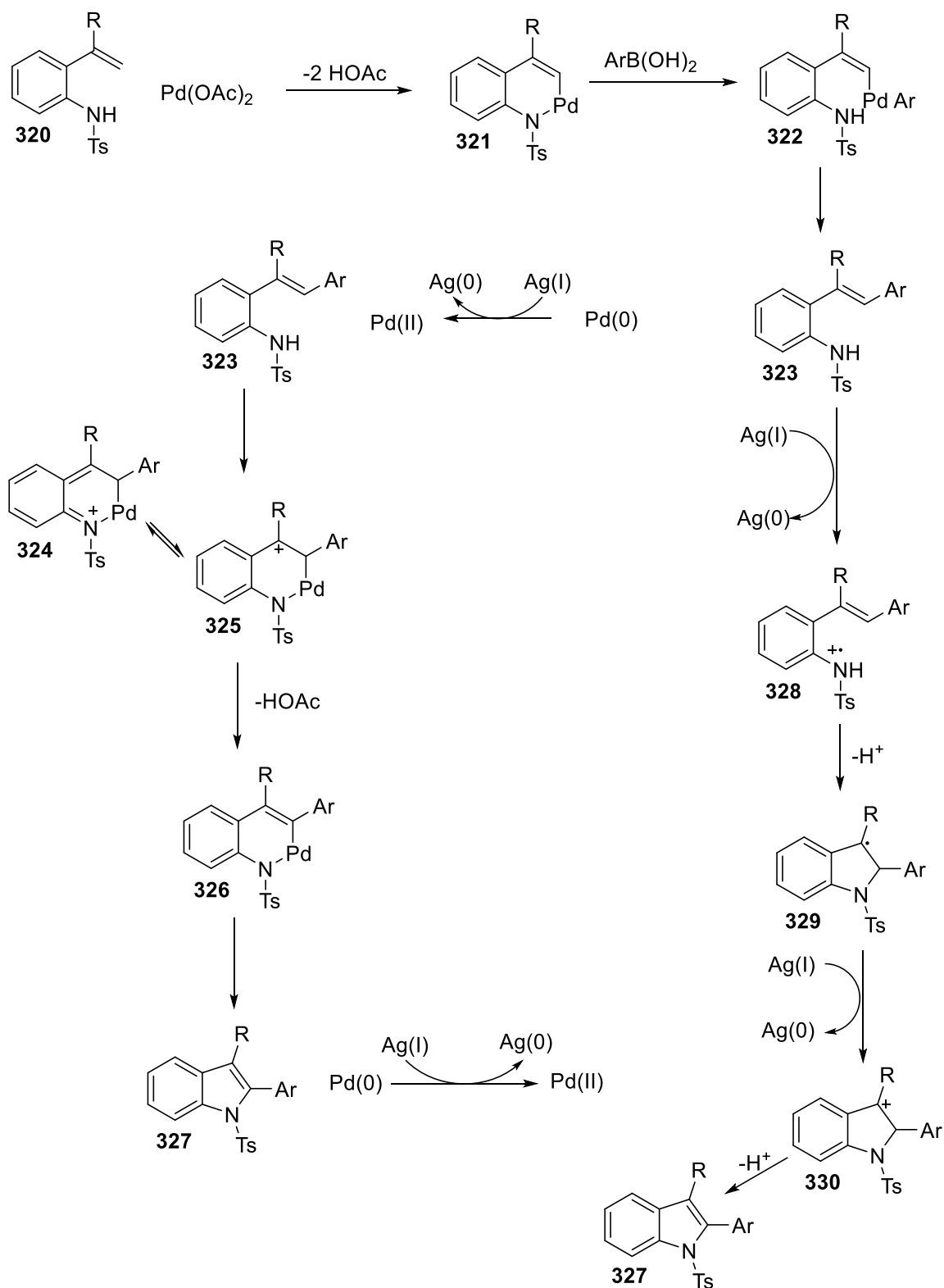


Parhaat olosuhteet **89**:lle, sekä 3 parasta **304**:lle

Pd-katalyytti, hapetin:	304 / 305 / 89
1. Pd(OAc) ₂ , DDQ	<1% / 0% / 56%
2. Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃	80% / 0% / <1%
3. PdCl ₂ , Ag ₂ CO ₃	67% / 0% / 3%
4. Pd(OTf) ₂ , Ag ₂ CO ₃	51% / 0% / <1%

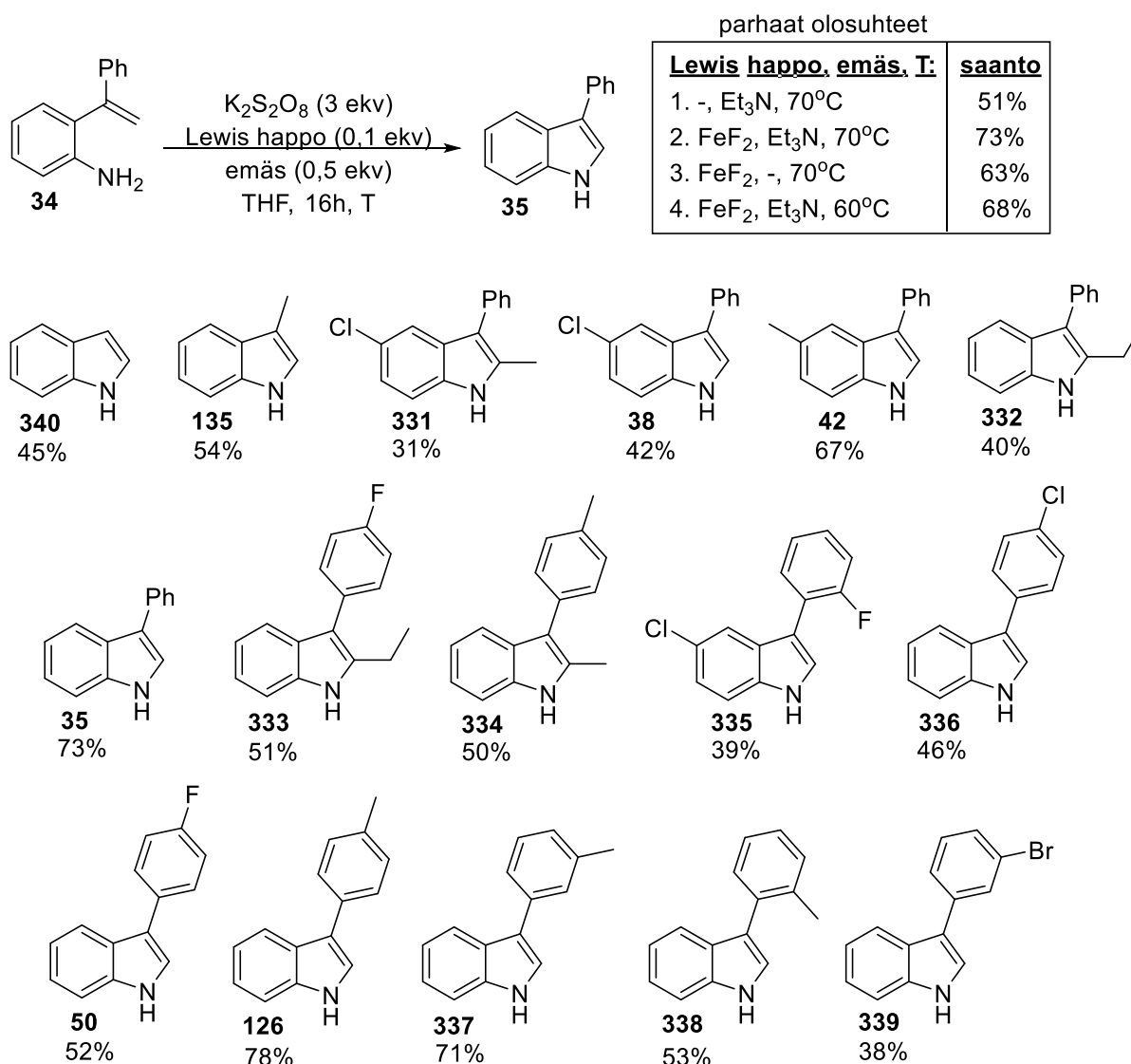


Kaavio 40: Yu, Li ja Zeng tutkivat tandemreaktiota, jossa lähtöaineen **91c** vinyylinen hiili substituoituu, jonka jälkeen syntyy indoli hapettavalla syklistaatiolla.[57] Tutkitun reaktion reaktioyhtälö. Taulukossa esitetään parhaat olosuhteet. Taulukon rivin yksi olosuhteet tuottivat selektiivisesti C3-substituoitua indolia. Rivien 2-4 olosuhteet tuottivat selektiivisesti **304**:a. Rivin kaksi olosuhteita käytettiin indolien syntetisoimisessa. Taulukon alapuolella esitetään valikoituja tutkijoiden syntetisoimia indoleita. Indolit **316** ja **317** on syntetisoitu 150 °C:n lämpötilassa.

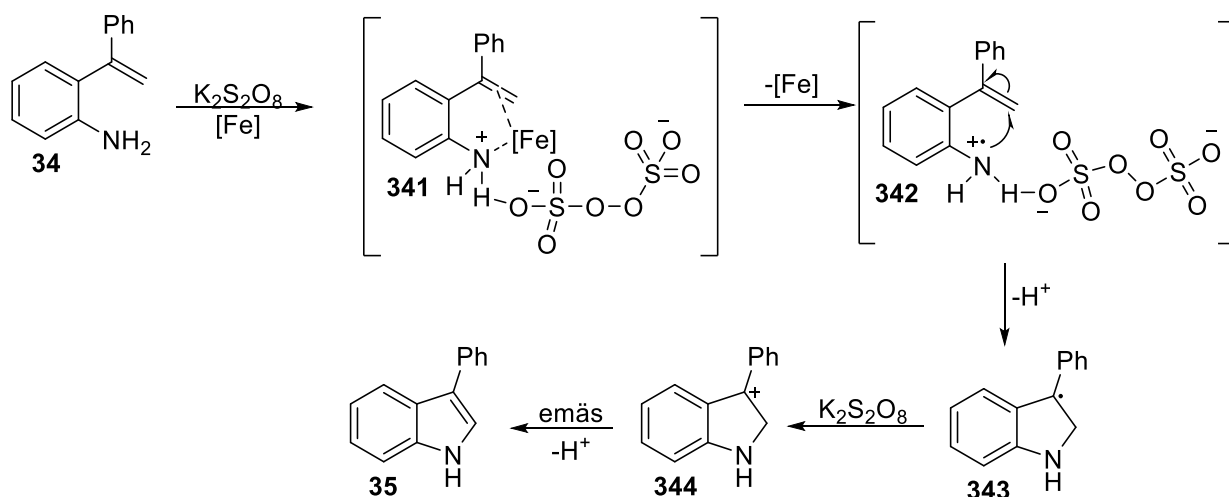


Kaavio 41: Yu, Li ja Zeng ehdottivat reaktiomekanismeja tutkimalleen tandemreaktiolle.[57] C2-substituution he ehdottavat tapahtuvan aina Pd:n avustuksella, mutta indolin muodostumiseen he ehdottavat kahta eri mekanismia. Ensimmäinen mekanismi on tyypillinen transitiometallikatalyysi palladiumin avulla. Toinen mekanismi on radikaalimekanismi, joka on samanlainen kuin Youn *et al.* ehdottama mekanismi (kaavio 39a) heidän omassa artikkelissaan[56].

Wang *et al.* käyttivät Fe(II):ta katalyyttinä.[58] He optimoivat olosuhteet **34**:lle. Reaktioyhtälö, parhaat olosuhteet sekä syntetisoidut indolit esitellään kaaviossa 42. Vain **126** tuotti paremman saannon kuin **35**. Kaikki muut substituuotit tuottivat heikompia tuloksia kuin **35**. Mekanismia he tutkivat kahdella kokeella: he lisäsivät reaktioseokseen TEMPOa ja toisessa kokeessa he vaihtoivat FeF₂:n FeF₃:ksi. TEMPO:n lisääminen esti reaktion toteutumisen täysin, samoin kuin FeF₃. TEMPO-kokeen he tulkitsevat merkiksi radikaalimekanismista. FeF₃:n toimimattomuudesta he päättelivät, että Fe(II) oli aktiivinen raudan muoto eikä Fe(III). He ehdottivat reaktiomekanismia, joka esitellään kaaviossa 43. **34** koordinoituu Fe(II):n ja S₂O₈ vetysitoutuu aminoryhmän protoniin (**341**). Fe(II) hapettaa typen radikaalikationiksi (**342**), jonka S₂O₈ deprotonoi samalla, kun indoliiniradikaali **343** muodostuu. K₂S₂O₈ hapettaa **343**:n indoliinikationiksi **344**, jonka emäs deprotonoi indoliksi **35**.

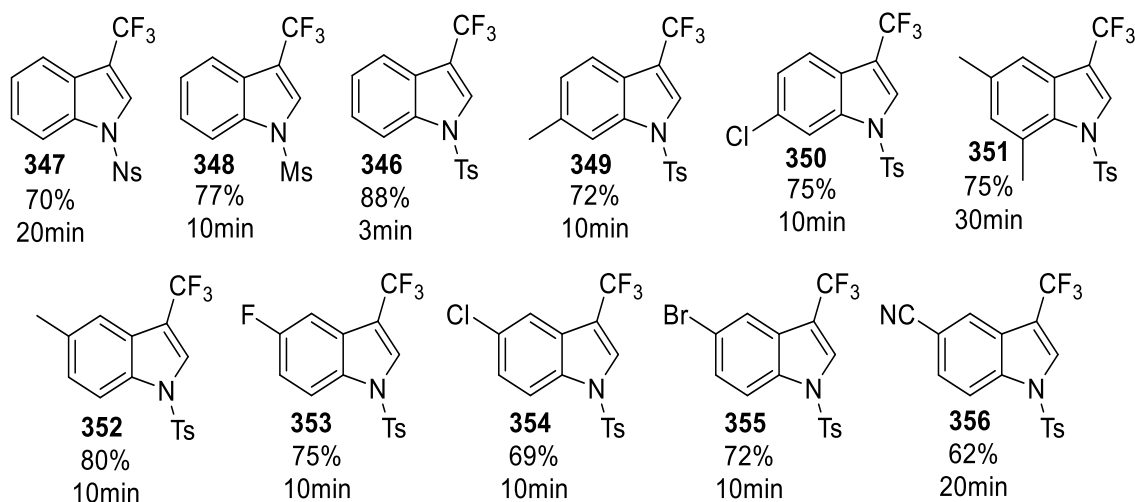
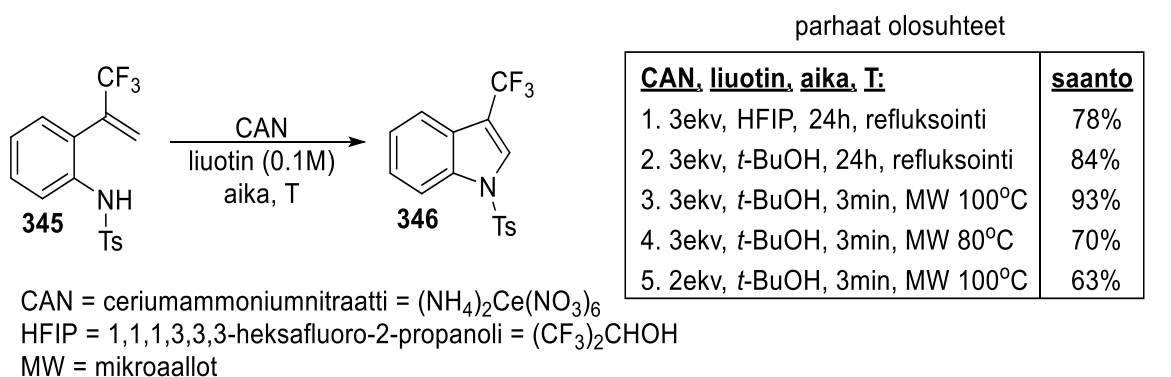


Kaavio 42: Wang *et al.* tutkivat indolisynteesiä Fe(II):n avulla.[58] Tutkitun reaktion reaktioyhtälö. Taulukossa esitetään parhaat olosuhteet. Indolit syntetisoitiin käyttäen taulukon rivin kaksi olosuhteita.

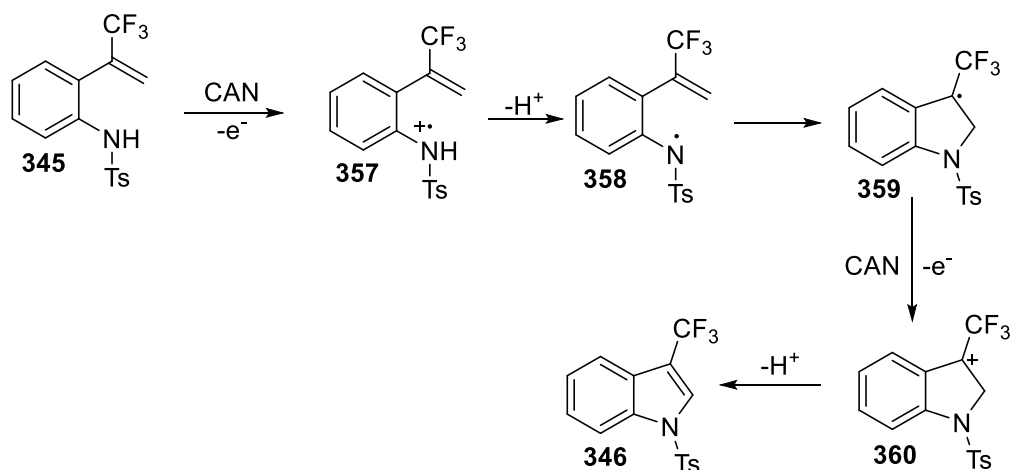


Kaavio 43: Ehdotettu reaktiomekanismi indolisynteesille, jota Wang *et al.* tutkivat.[58]

Fujita *et al.* käyttivät C3-CF₃-substituoituja lähtoaineita (**345**) valmistaessaan indoleita ceriumammoniumnitraatin avulla.[59] Reaktioyhtälö, optimiolosuhteet sekä syntetisoituja indoleita (**346-356**) esitellään kaaviossa 44. He suorittivat synteesit mikroaaltouunissa. Nosyyli ja mesyyli olivat huonompia typen substituentteja kuin tosyyli. TEMPO:n lisääminen reaktioseokseen pienensi saantoa ja BHT:n lisääminen esti indolin muodostumisen täysin. Näiden kahden kokeen ja kirjallisuuden perusteella he ehdottivat radikaalimekanismia, joka esitellään kaaviossa 45. Ehdotetussa mekanismissa CAN (ceriumammoniumnitraatti) hapettaa lähtöaineen **345** radikaalikationiksi **357**, joka deprotonoituu (**358**) ja muuntuu indoliiniradikaaliksi **359**. CAN hapettaa indoliiniradikaali **359** indoliinikationiksi **360**, joka hapettuu indoliksi **346**.



Kaavio 44: Fujita *et al.* tutkivat indolisynteesiä CANin katalysoimana.[59] Tutkitun reaktion reaktioyhtälö. Taulukossa esitetään parhaat olosuhteet. Taulukon rivin kolme olosuhteissa syntetisoituja indoleita. Indolien saantojen alapuolella on reaktioajat.

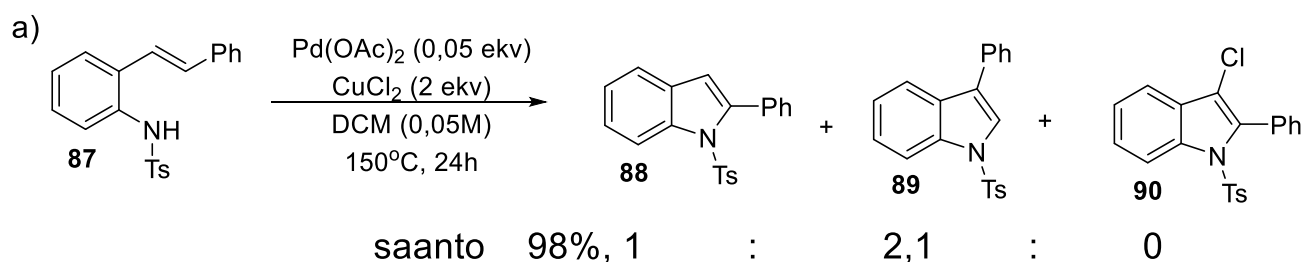


Kaavio 45: Fujita *et al.* ehdottama mekanismi heidän tutkimalleen indolisynteesille.[59]
 CAN=ceriumammoniumnitraatti, $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$

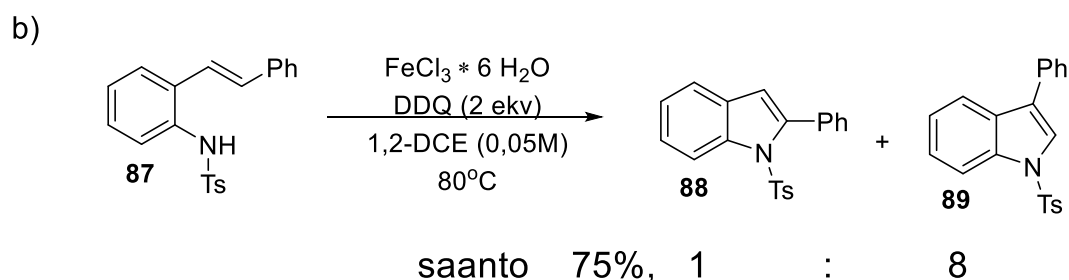
2.7 Vaihtoehtoiset menetelmät tuottaa indolin C3-substituutio

Tässä tutkielmassa tähän asti esiteltyt synteesit eivät ole ainoa tapa valmistaa C3-substituoituja indoleita. Indolin C3-hiilen voi substituoida ainakin kahdella eri tavalla. Jokin ryhmä voi kokea migraation C2-hiilestä C3-hiileen indolin muodostumisen aikana tai C3-hiilen substituutio valmiiseen indoliin. Youn *et al.* tutkivat tällaista migraation sisältämää indolisynteesiä.[24] He optimoivat olosuhteet migraatiotuotteelle, jonka jälkeen he kokeilivat useita erilaisia lähtöaineita. Reaktioyhtälö, optimiolosuhteet ja joitakin syntetisoituja indoleita esitellään kaaviossa 46a. Kaaviossa 47 esitetään artikkelissa ehdotettu mekanismi migraatiotuotteelle. Heidän ehdottamassaan mekanismissa kaksoissidos koordinoituu palladiumiin (**361**). PdCl päätyy C3-hiilen substituentiksi (**364**), spirovälituotteen (**362** ja **363**) kautta. Pd irttaa C3-hiilestä (**365**) ja fenyyli substituentti muodostaa sidoksen molempiin hiiliin C2 ja C3 (**366**). Toinen näistä sidoksista katkeaa, ja siitä riippuen tuotteeksi tulee C2-substituoitu indoli **88** tai C3-substituoitu indoli **89**. Jang ja Youn tutkivat samankaltaista reaktiota, joka oli DDQ:lla katalysoitu palladiumin sijaan.[60] Heidän tutkimustaan esitellään lyhyesti kaaviossa 46b.

C3-substituoidun indolin voi valmistaa myös substituomalla valmiin indolin C3-hiilen. C3-hiili on varsin reaktiivinen, joten sitä on substituoitu suurella määrällä erilaisia ryhmiä ja lukuisin eri tavoin. C3-hiilen voi halogenoida, esimerkiksi jodata molekulaarisella jodilla[61] tai jodosukkinimidillä[62], ja sulfuroida[63] tai tosyloida[64]. C3-hiilen voi myös esimerkiksi aryloida[65] tai alkyloida[66][67][68][69].



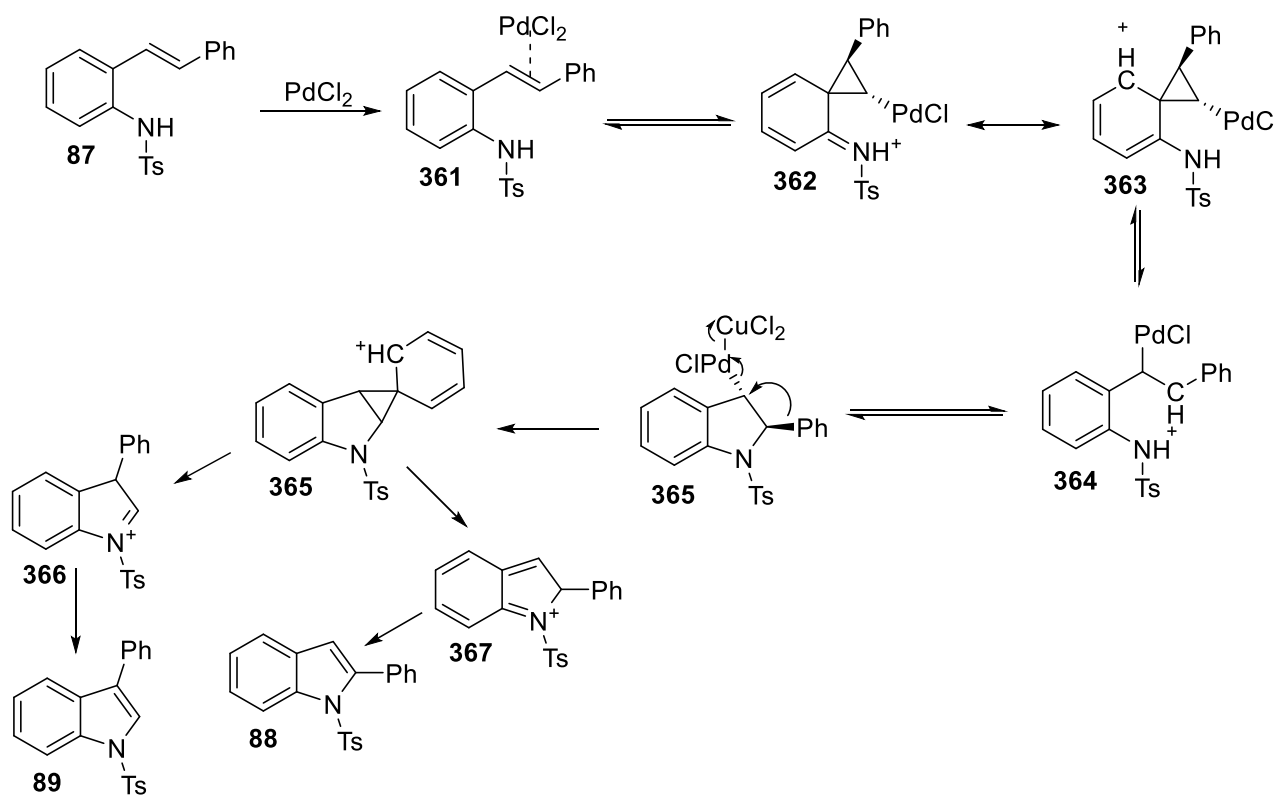
R₁, R₂, R₃, R₄:	saanto, 88 : 89 : 90
4-NO ₂ PhSO ₂ , Ph, H, H	92%, 1 : 0.4 : 0
4-MePhSO ₂ , Ph, H, H	91%, 1 : 0.6 : 0
Ts, 2-MeC ₆ H ₄ , H, H	92%, 1 : 2.1 : 0
Ts, 4-MeC ₆ H ₄ , H, H	93%, 1 : 1.9 : 0
Ts, 4-OMeC ₆ H ₄ , H, H	80%, 1 : 2.1 : 0
Ts, 4-NO ₂ C ₆ H ₄ , H, H	90%, 1 : 0 : 0
Ts, Ph, Cl, H	90%, 1 : 2 : 0
Ts, Ph, NO ₂ , H	90%, 1 : 3.8 : 0



1,2-DCE = 1,2-dikloorietaani

R₁, R₂, FeCl₃*6H₂O, aika:	saanto, 88 : 89
4-MeC ₆ H ₄ , H, 0,1 ekv, 30 min	57%, 0 : 100
2-MeC ₆ H ₄ , H, 0,1 ekv, 10 min	97%, 11 : 89
4-NO ₂ C ₆ H ₄ , H, 0,1 ekv, 24 h	84%, 100 : 0
2-MeC ₆ H ₄ , 3-Me, 0,1 ekv, 30 min	67%, 0 : 100
2-MeC ₆ H ₄ , 4-NO ₂ , 0,25 ekv, 2 h	100%, 11 : 89
2-MeC ₆ H ₄ , 3-Cl, 0,2 ekv, 20 min	96%, 9 : 91
2-MeC ₆ H ₄ , 4-MeO, 0,15 ekv, 10 min	79%, 4 : 96

Kaavio 46: a) Youn *et al.* tutkiman reaktion reaktioyhtälö optimoiduissa olosuhteissa.[24] Taulukossa sen alla on heidän syntetisoimiensa indolien saantoja sekä eri tuotteiden saantojen suhteita toisiinsa. b) Jangin ja Younin tutkiman reaktion reaktioyhtälö optimoiduissa olosuhteissa.[60] Taulukossa sen alla on heidän syntetisoimiensa indolien saantoja sekä eri tuotteiden saantojen suhteita toisiinsa.



Kaavio 47: Youn *et al.* ehdottama reaktiomekanismi heidän tutkimalleen synteesille.[24]

2.8 Yhteenveto

Käsitellyillä synteesillä on joitakin yhteisiä piirteitä. Yhteistä kaikille ehdotetuille mekanismeille on indoliini välituote. Kaksoissidos muuntuu yksöissidokseksi 5-renkaan sulkeutuessa. Mekanismit päättyvät siihen, että indoliinivälituote hapettuu indoliksi. Transitiometallikatalyyseissä yhteistä on kaksihampainen koordinoituminen metalliin, jota seuraa indoliinivälituotteen muodostuminen. Erillinen hapetin ei ole välttämättömyys transitiometallikatalyyseissä. Muille katalyyseille yleistä ehdotetuissa mekanismeissa oli positiivisen varauksen luominen lähtöaineeseen. Varauksen ja radikaalielektronin ehdotettiin lokalisoituvan indoliinin C3-hiileen. C2-substituoitujen migraatiotuotteiden syntyminen voitiin estää olosuhteita muuttamalla.

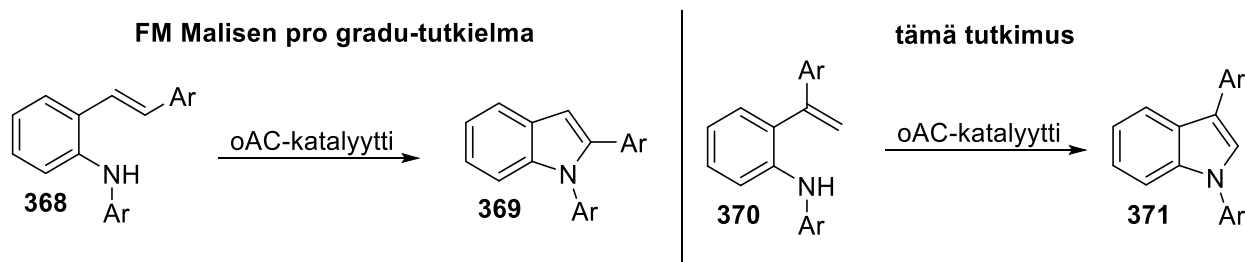
C3-hiilen substituenttina fenyylit ja aryyli olivat yleisiä. Alkyyyliryhmistä metyyli oli yleisin substituentti. Typen substitueista tosyylit olivat selvästi yleisiä. Tosyyli on helposti irrotettavissa indolin tyypeistä, ja tämä saattaa olla syy tosyylin suosioon substituenttina.

Hyviä saantoja on saavutettu usein eri menetelmin, joista monet olivat korkeissa lämpötiloissa (yli 100 °C). Huoneenlämmössä tapahtuvia synteesiäkin oli useita. Jodilla katalysoiduista reaktioista suurin osa tapahtui huoneenlämmössä.[30][31][32][35] Nicolaou *et al.* syntetisoivat huoneenlämmössä tryptamiineja Brønsted-hapolla katalysoituna[38][39] Näiden lisäksi huoneenlämmössä indolisynteesiä on tehty fotokatalyytillä[49] sekä $\text{Hg}(\text{OTf})_2$:lla katalysoituna[23]. Huoneenlämmössä tapahtuneista reaktioista yli 90 %:n saantoja tuottivat yksi hypervalenttisella jodilla katalysoitu synteesi[32], jodisukkinimidillä katalysoitu reaktio[35] sekä tryptamiinisynteesit Brønsted-hapolla katalysoituna [38][39].

Lähtöaineita, joiden aminoryhmä oli primaarinen, on käytetty joitakin kertoja. Nämä ovat siksi mielenkiintoisia, että typen substituution hallitseminen on tärkeää bioaktiivisia molekyyliä syntetisoidessa. Kun lähtöaineen aminoryhmä on primaarinen, indolin tyyppistä ei tarvitse irrottaa suojaryhmää, eli yksi työvaihe päästään ohittamaan. Tällaisista lähtöaineista on syntetisoitu indoleita $\text{Cu}(\text{OAc})_2$:lla[19], hypervalenttisella jodilla[31][32], Brønsted-hapolla[38][39][40], SeO_2 :lla[41], BrCN :lla[44] sekä FeF_2 :lla[58]. Näistä huoneenlämmössä tapahtuneita reaktioita ovat hypervalenttisen jodin katalysoimat reaktiot[31][32] ja tryptamiinisynteesit Brønsted-hapolla katalysoituna[38][39]. Yli 90 %:n saantoja tuottivat yksi reaktio hypervalenttisella jodilla[32], Brønsted-hapolla katalysoidut tryptamiinisynteesit[38][39] ja $\text{Cu}(\text{OAc})$:lla[19] yksi indoli (**36**).

3 Kokeellinen työ

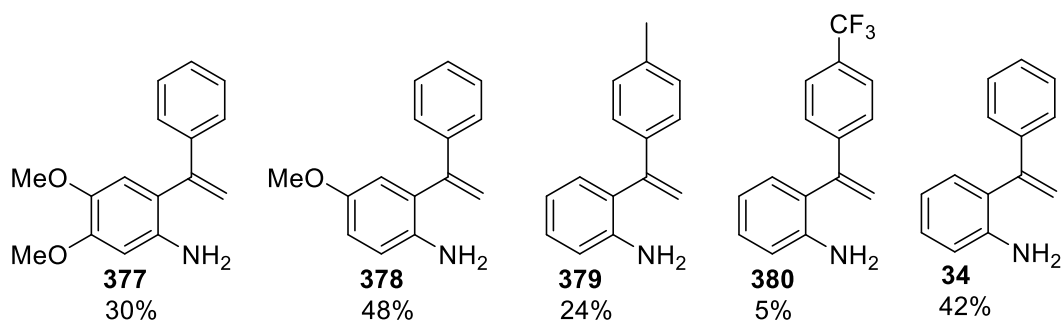
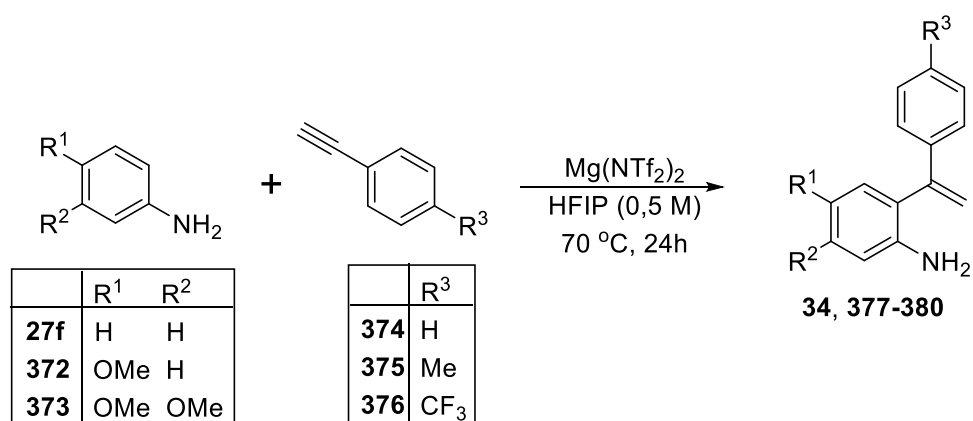
Hiilikatalyyysi olisi ekologisempi vaihtoehto metallikatalyyteille, sillä useat hiilimateriaalit voidaan valmistaa biomassasta. Tässä tutkielmassa tutkittiin hiilikatalyyysiä 2-alkeenianiliinien hapettavassa sykliisaatioissa indoleiksi. Malinen on aiemmin osoittanut tällaisten synteesien olevan mahdollisia.[70] Kaaviossa 48 esitellään Malisen pro gradu-tutkielman aihetta sekä tämän tutkimuksen aihetta. Malinen tutki C2-substituoitujen indolien valmistusta, ja tässä työssä tutkittiin C3-substituoitujen indolien valmistusta. Tässä työssä käytettiin ilmahapetettua aktiivihiihtä katalyyttinä samankaltaisissa reaktioissa, joita käsiteltiin kirjallisuudsluvuissa 2.2-2.6. Hiilikatalyyysiä tutkittiin laboratoriokokeilla sekä laskennallisin menetelmin.



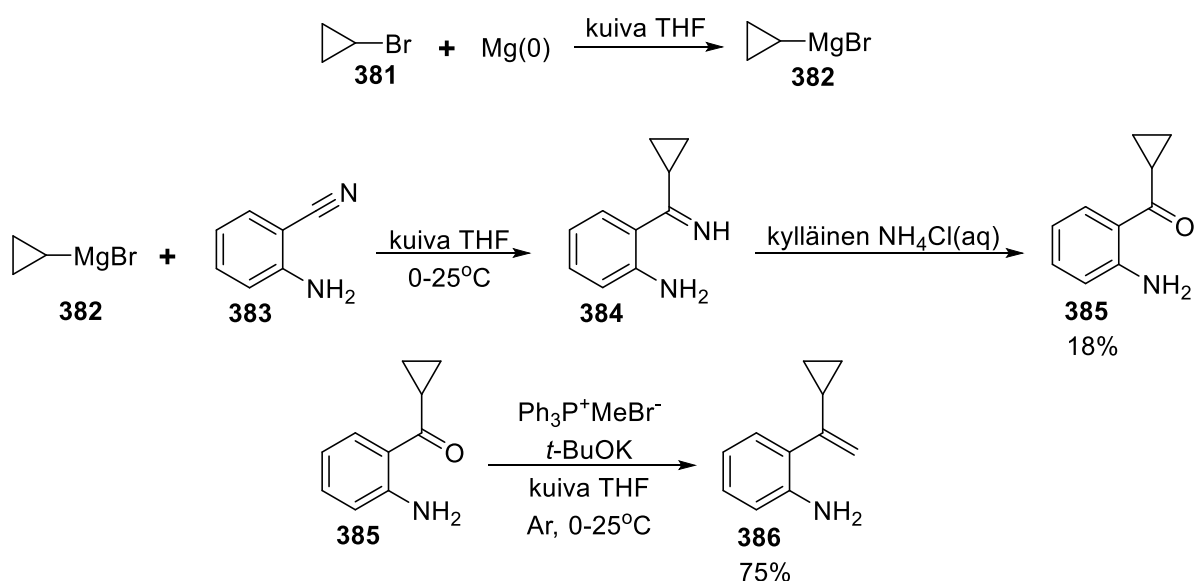
Kaavio 48: Vasemmalla Malisen pro gradussaan tutkima synteesi.[70] Oikealla tässä tutkimuksessa tutkittu synteesi. (oAC-katalyytti on hapettamalla katalyyttiseksi aktivoitu aktiivihiihimateriaali (katso kappale 3.6.2).

3.1 Lähtöaineiden synteesit

2-alkenyylianiliinien **34** ja **377-380** synteesit tehtiin kirjallisuudessa raportoitua menetelmää[71] mukaillen (kaavio 49). $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$ -katalyytti, HFIP-liuotin ja lähtöaineet laitettiin reaktiokolviin, ja reaktion annettiin käydä yön yli. 2-alkenyylianiliini, jonka bentsyylinen asema oli substituoitu syklopropyyllillä **387** syntetisoitiin eri tavalla kuin **34** ja **377-380** kuten kaaviossa 50 esitetään. Valmistusmenetelmä mukaili aiemmin raportoitua menetelmää.[72] Grignard-reagenssi **382** valmistettiin *in situ*, kuivassa reaktiokolvissa. **382:n** joukkoon lisättiin 2-nitriilianiliinia **383**, jonka tuloksena syntyi välituote **384**. Ketoni **385** saatiin lisäämällä reaktiokolviin kylläistä $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})$ -liuosta **384:n** joukkoon. 2-alkenyylianiliini **386** valmistettiin Wittig reaktiolla **385:sta**. Wittig-reagenssi valmistettiin *in situ* sekoittamalla Ph_3PMeBr :a ja *t*-BuOK:a THF:ssa kuivissa olosuhteissa, argonin alla, 0 °C:ssa. Wittig reagenssin sekaan lisättiin **385** ja tuotteena reaktiosta saatiin **386**.

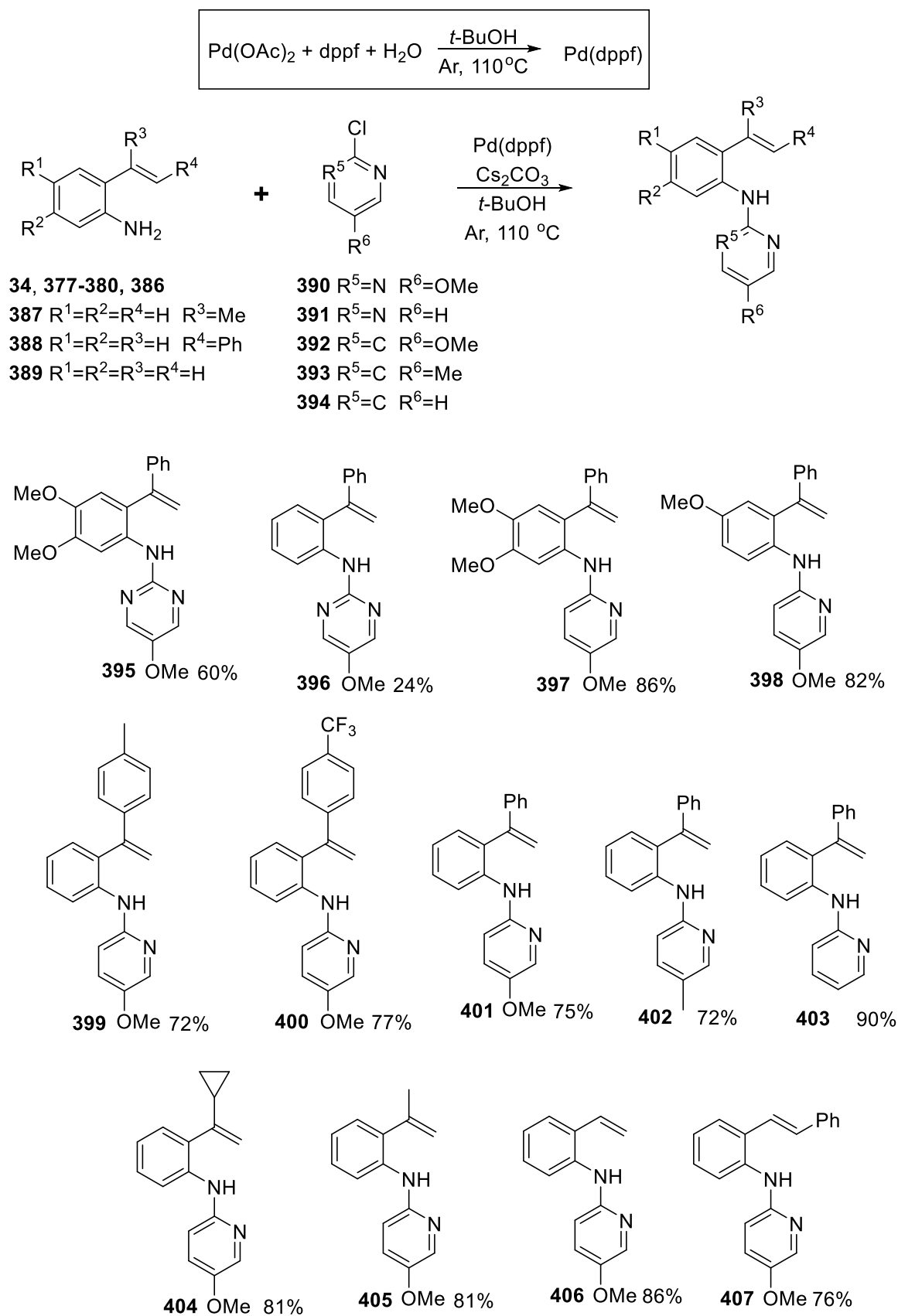


Kaavio 49: 2-alkenyylianiliinien synteesit. Synteesit tehtiin aiemmin raportoidulla menetelmällä.[71] (**380** syntetisoitiin 100°C:ssa ja **379** 60°C:ssa.)

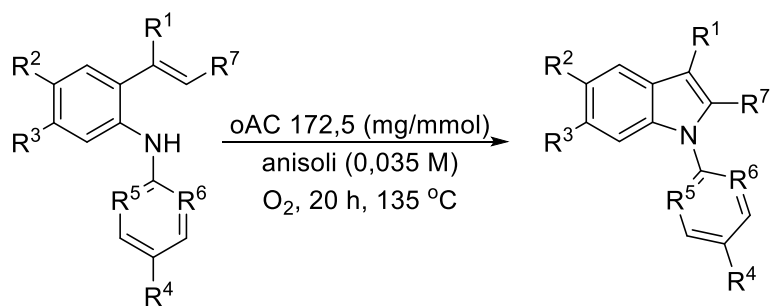


Kaavio 50: Syklopropyylin sisältävän 2-alkenyylianiliin synteesi.[72] Grignard reagenssi **382** valmistettiin *in situ*, ja **383** lisättiin seokseen. **385** valmistettiin lisäämällä NH₄Cl-liuosta **384**:n valmistaneeseen reaktioseokseen. Alarivillä Wittig-reaktio, jonka Wittig reagenssi Ph₃P⁺MeBr⁻, valmistettiin *in situ*, johon reaktioseokseen lisättiin **385**.

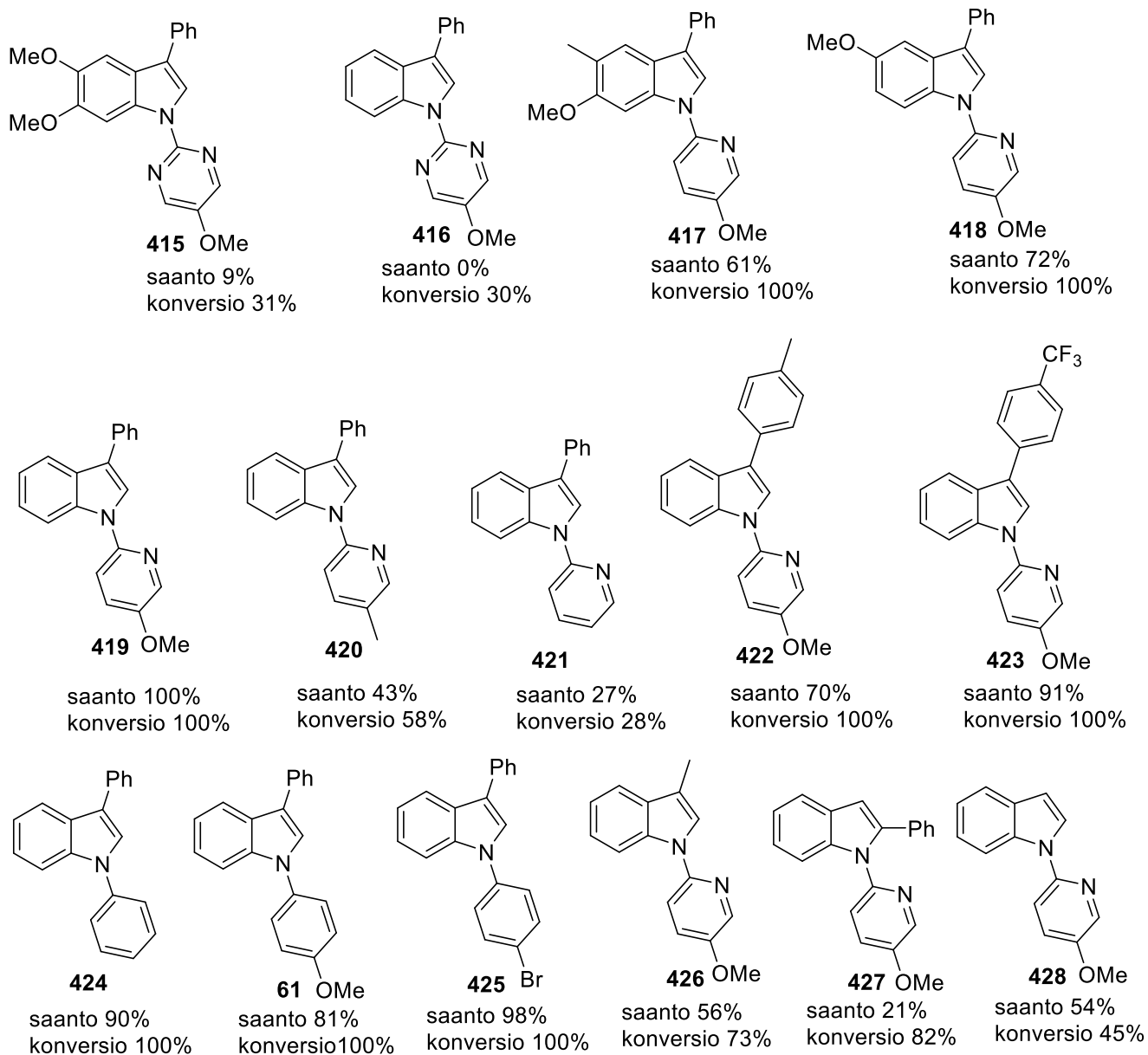
Typeä substituoidiin kahdella eri menetelmällä: pyrimidiini- ja pyridiini-ryhmiä liitettiin Buchwald-reaktiolla (kaavio 51), ja fenyyliryhmiä Chan-Lam reaktiolla (kaavio 52). Reaktiossa käytettävän katalyytin aktivointi tehtiin aiemmin raportoidun menetelmän mukaan[73], ja muut reaktion osat suunniteltiin Buchwaldin julkaisemien kokoelma-artikkelien[74][75] avulla. Reaktion katalyytti aktivoitiin *in situ*, sekoittamalla Pd(OAc)₂:a, dppf:a ja katalyyttistä määrä vettä *t*-BuOH:ssa, 110°C:ssa, argonin alla muutama minuutti. Syntyneen Pd(dppf):n sekaan lisättiin lähtöaineet (**34**, **377-380** ja **386-389**) ja Cs₂CO₃. Seosta keitettiin argonin alla *t*-BuOH:ssa, 110°C:ssa kunnes kaikki lähtöaine oli kulunut, ja tuote **395-407** syntynyt. Chan-Lam reaktioissa Cu(OAc)₂·H₂O:a, molekyyliseuloja ja aryliboorihappoa (**303**, **408**, **409**) sekoitettiin kuivassa DCM:ssä 10 minuuttia huoneenlämmössä ennen kuin **34** ja Et₃N lisättiin joukkoon. Tämä menetelmä on raportoitu aiemmin.[76] Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä yön yli ja tuotteina saatiin **410-412**. Hapetettu aktiivihiili (oAC) valmistettiin kuumentamalla aktiivihiiltä 1M HCl:ssa ja sen jälkeen pesemällä happokeitetty aktiivihiili tislattulla vedellä. Näin aktiivihiilestä poistettiin metallit. Hapetus tehtiin kuumentamalla happopestyä ja uunissa kuivattua aktiivihiiltä uunissa korkeassa lämpötilassa. Lopuksi hapetettu aktiivihiili dekarboksyloitiin kuumentamalla sitä korkeassa lämpötilassa typpivirtauksen alla. Hiilikatalyytin aktiivisuus testattiin standardireaktiolla, joka esitellään kaaviossa 53. (2-fenyylindolilyhtymän 13-18% saanto indikoi katalyytin olevan aktiivinen.)



Kaavio 51: Buchwald-reaktiot ja syntetisoidut tuotteet. Synteysi suunniteltu Buchwald-reaktioita käsittelevien kokoelma-artikkelien perusteella.[74][75] Pd(dppf) oli tuotettu *in situ*, kehystetyn reaktioyhtälön mukaisesti.[73]



395-407, 410-412

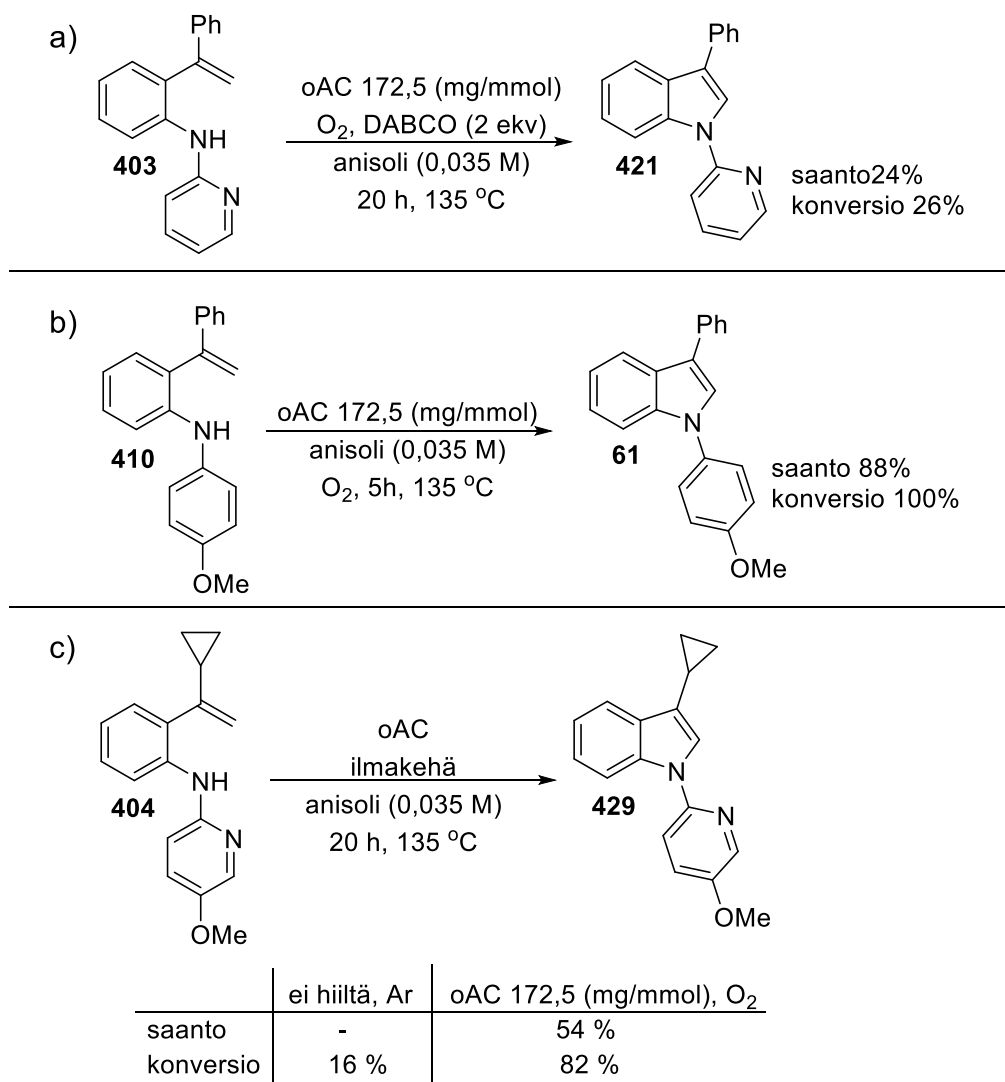


Kaavio 54: Karbokatalyyttisesti syntetisoidut indolit. oAC=dekarboksyloitu, ilmahapetettu aktiivihiili

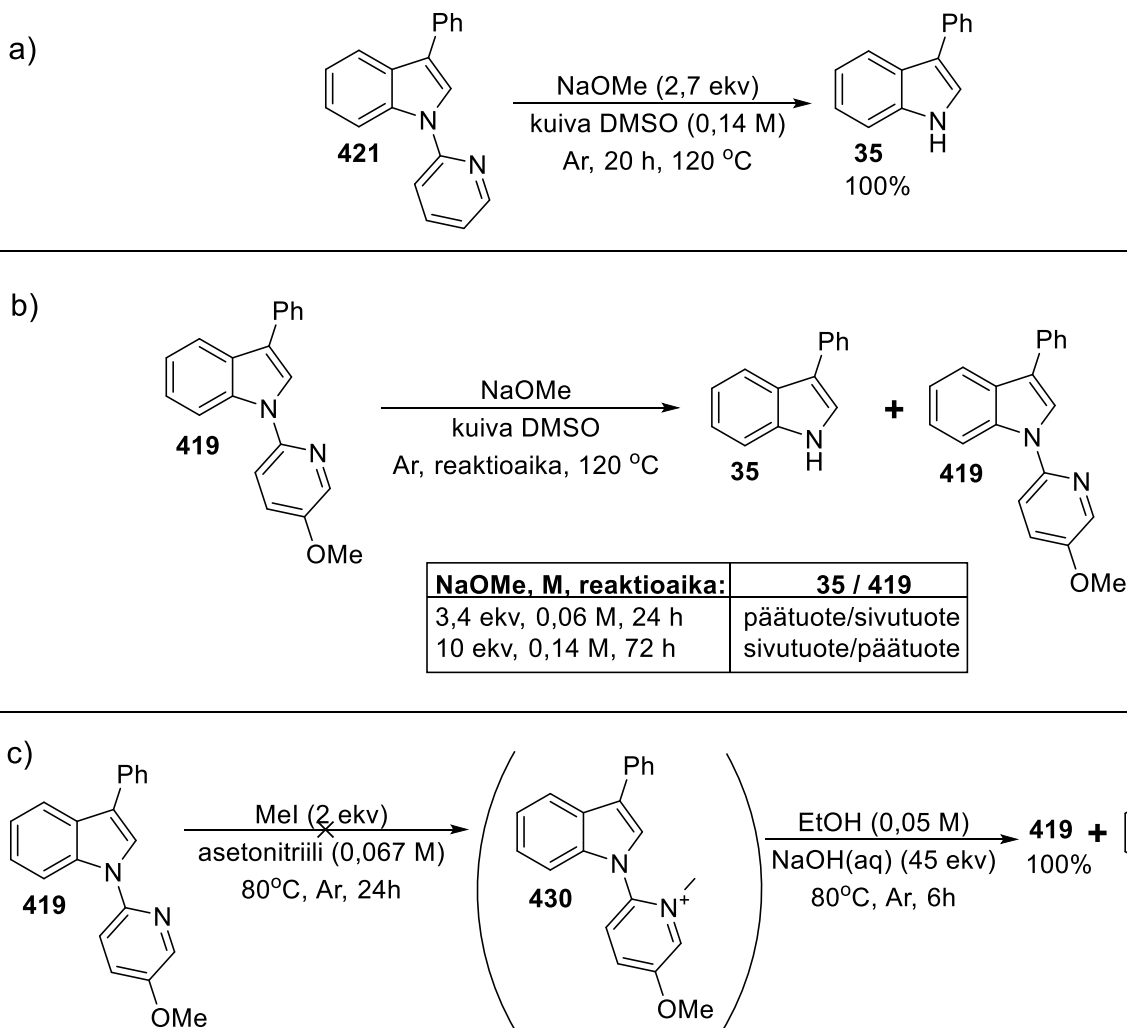
3.3 Muita kokeita

Lähtöaineen rakenteen vaikutusten lisäksi selvitettiin emäksen ja lyhyemmän reaktioajan vaikutukset. Tehtiin myös kaksi radikaalikellokoetta syklopropyylin sisältävällä lähtöaineella **404**. Nämä kokeet esitellään kaaviossa 55. DABCO:n (emäksen) lisääminen reaktioseokseen ei muuttanut merkittävästi **421**:n saantoa. Lyhyempi reaktioaika, 5 tuntia, tuotti **410**:lle 100 %:n konversion kuten 20 tunnin reaktioaikakin. Lyhyempi reaktioaika tuotti paremman, 88 %:n, saannon **61**:lle kuin pidempi reaktioaika (81 %). Radikaalikellokokeissa syklopropyylirenkaat säilyivät reagoimattomina, isomeroitumatta allyyleiksi, mikä mekanistisesti poissulkee pidempi-ikäiset radikaalit indolin 3-asemassa ja edeltävissä reaktiovaiheissa (kaavio 55c). Indolia **429** muodostui 54 %:n saannolla. Ilman hiiltä ja happiatmosfääriä, eli pelkän lämmön vaikutuksesta, **429**:n konversio oli 16 %.

Hiilikatalyysillä valmistettujen indolien suojaryhmiä, eli *N*-substituentteja, yritettiin poistaa. Tavoitteena oli nopea ja helppo reaktio suojaryhmän poistamiseen. Nämä kokeet esitellään kaaviossa 56. Pyridiinin poistaminen **421**:sta NaOMe:lla onnistui kvantitatiivisesti. Metoksipyridiinin poistaminen NaOMe:lla **419**:sta, ei onnistunut. Tulos määritettiin kvalitatiivisesti GC-MS-kromatogrammista (liite 2). Kevyemmissä olosuhteissa (3,4 ekv NaOMe:a, 0,06 M) 24 tunnin reaktioajalla **419** oli päätuote. Pitkällä reaktioajalla (72 h), ja kovilla olosuhteilla (120 °C, 10 ekv NaOMe:a, 0,14 M) **35** oli päätuote, mutta reaktio ei silti ollut kvantitatiivinen. Refluksoimalla reaktioseosta useamman päivän ajan, **35** olisi saattanut muodostua kvantitatiivisesti, mutta näin pitkä reaktioaika ei olisi enää ollut synteesimenetelmällisesti käytännöllinen. Reaktioaikaa yritettiin lyhentää parantamalla reaktiivisuutta metyloimalla metoksipyridiinin typpi (**432**).^[77] Metyloitu metoksipyridiini voitaisiin sitten poistaa NaOH:lla. Metylointireaktion jälkeen liuottimet haihdutettiin, jonka jälkeen NaOH-liuos ja etanoli lisättiin, ja ilmakehä vaihdettiin argoniin. Reaktioseosta sekoitettiin kuusi tuntia 80 °C:ssa. **430**:a ei siis edes pyritty tunnistamaan tai havaitsemaan. Lopputuloksena ei saatu yhtään **35**:a, ja kaikki **419** oli säilynyt. Koska **430**:a ei edes pyritty havaitsemaan, metyloinnin onnistumisesta tai epäonnistumisesta ei ole tietoa. Ongelma saattoi siis olla kummassa tahansa vaiheessa: metyloinnissa tai suojaryhmän irrotuksessa NaOH:lla.

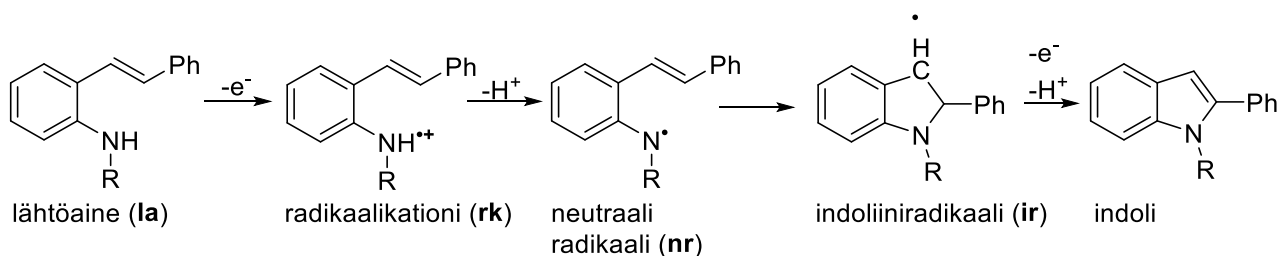


Kaavio 55: a) Reaktio DABCO-additiivin kanssa. Vertaa kaavioon 54. b) Lyhyempi reaktioaika tuotti myös 100 %:n saannon, mutta saanto oli parempi, 88 %. Vertaa kaavioon 54. c) Radikaalikellokokeet. Normaaleissa olosuhteissa 54 % saanto ja 82 % konversio. Ilman hiiltä ja Ar-ilmakehässä, eli pelkän korkean lämpötilan vaikutuksesta, 16 %:n konversio.



Kaavio 56: a) Pyridiinin poistaminen NaOMe:lla. b) Metoksiipyridiinin poistaminen NaOMe:lla ei onnistunut kovissakaan olosuhteissa pitkällä reaktioajalla. Tulokset ovat kvalitatiivisia GC-MS-kromatogrammin perusteella. c) Yritys metyloida **419**, ja sitten irrottaa *N*-metyloitunut suojaryhmä raakatuotteesta **430** NaOH:lla.

3.4 Laskennalliset tutkimukset



Kaavio 57: Malisen ehdottama mekanismi karbokatalysoidulle indolisynteeseille.[70]

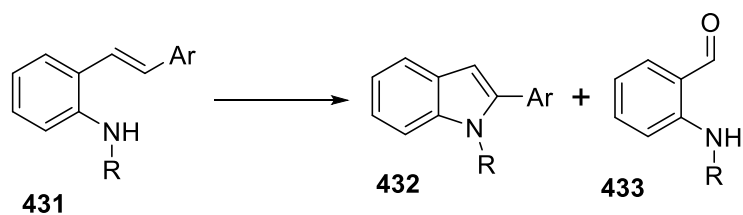
Malinen ehdotti pro gradu-tutkielmassaan, että karbokatalysoidun indolisynteessin mekanismia, jossa katalyytti hapettaa lähtöaineen ensin radikaalikationiksi, josta seuranneiden reaktiovaiheiden kautta sykloisotuminen tapahtuu (kaavio 57).[70] Kaavion 57 mekanismin rakenteille laskettiin hapetuspotentiaaleja, spintiheyksiä (taulukko 1). Hapetuspotentiaaleja ja spin-tiheyksiä laskettiin

myös rakenteille, jotka vastaavat mekanismia C3-substituoiduille indoleille. Hapetuspotentiaaleja laskettiin myös kuvissa 2-4 esitetyille yhdisteille (osa yhdisteistä samoja kuin taulukossa 1), mutta niille ei laskettu spin-tiheyksiä. Kuvassa 2 esitetään 2-styryylianiiliinityyppisten lähtöaineiden hapetuspotentiaalien ja C2-substituoitujen indolien saantojen/konversioiden välistä korrelaatiota. Kuvassa 3 esitetään sama korrelaatio bentsyyllisesti substituoiduille lähtöaineille ja C3-substituoiduille indoleille. Kuvassa 4 esitetään valikoidut yhdisteet kuvista 2 ja 3 samassa kuvaajassa. Hapetuspotentiaalien laskettiin aiemmin raportoidun menetelmän mukaisesti, joka korreloi voltametristen mittausten tulosten kanssa.[78] Yhtälön 1 avulla voidaan laskea hapetuspotentiaali kokeellisesti määritetyistä suureista. $E_{1/2}^o$ on hapetuspotentiaali, R on ideaalikaasuvakio ($8,314 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$), T on lämpötila, n_e on siirtyvien elektronien lukumäärä, F on Faraday vakio ($96485,332 \text{ C}\cdot\text{mol}^{-1}$) ja $\Delta G_{1/2}^o$ on elektronin siirron vapaa energian muutos. Näitä kokeellisesti määritettyjä hapetuspotentiaaleja voidaan määrittää laskennallisesti yhtälöiden 2 ja 3 avulla. $E_{1/2}^{o,calc}$ on laskennallinen hapetuspotentiaali, $\Delta G_{1/2}^{o,calc}$ on laskennallinen elektronin siirron vapaa energian muutos, $G(\text{pelkistetty})$ on laskettu vapaa energia pelkistetylle yhdisteelle, $G(\text{hapetettu})$ on laskettu vapaa energia hapetetulle yhdisteelle, $E_{1/2}^{o,SHE}$ on standardivetyelektroodin potentiaali, $E_{1/2}^{o,SCE}$ on kalomelielektroodin potentiaali ja $E_{1/2}^{o,FE}$ on ferroseenielektroodin potentiaali. $G(\text{pelkistetty})$ ja $G(\text{hapetettu})$ laskettiin Turbomole ohjelmistolla CSC:n (Tieteen tietotekniikan keskus Oy) supertietokoneilla. Laskentamenetelmänä käytettiin tiheysfunktionaaliteoriaa (DFT=density functional theory) ja implisiittistä liuotinmallia (COSMO=Conductor-like Screening MOdel). Taulukon 1 yhteydessä esitetään tarkemmat laskentaparametrit. Vapaa energioiden lisäksi Turbomolella laskettiin spinttiheyksiä. Laskuja tehtiin Malisen gradussaan tutkimille yhdisteille (kaavio 58) sekä joillekin tässä tutkielmassa tutkituille yhdisteille.

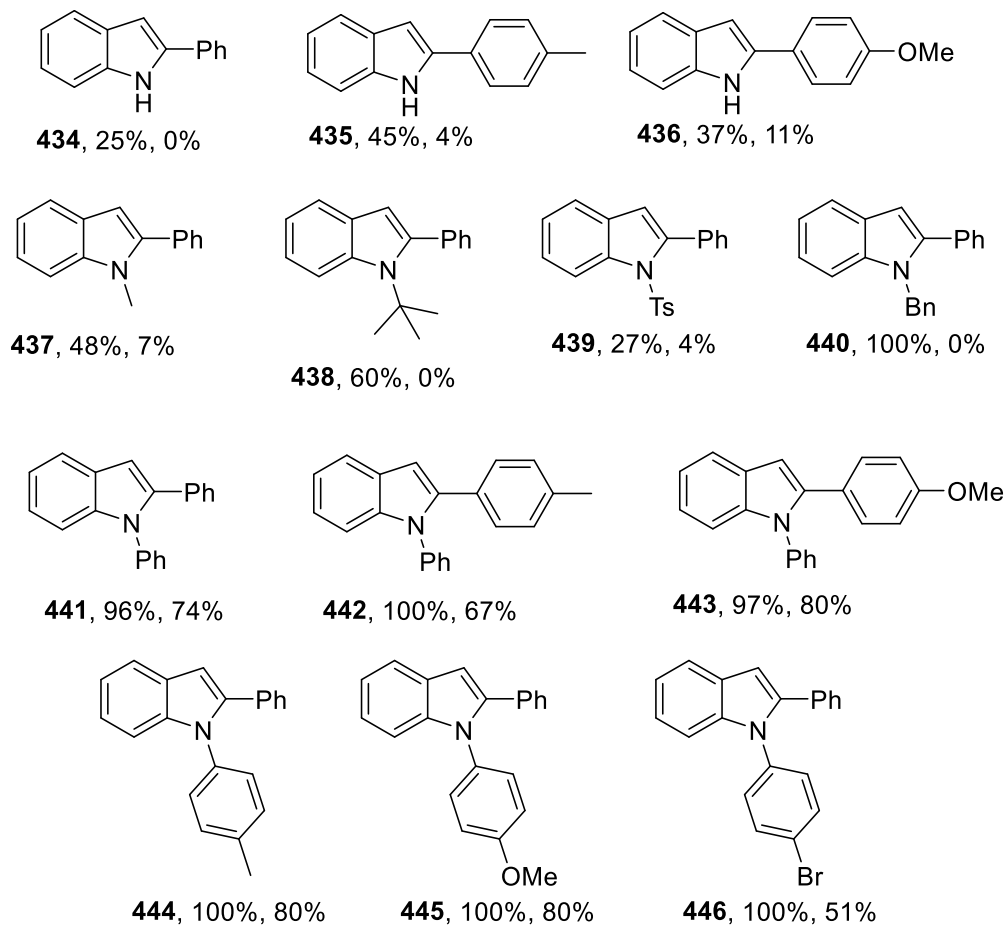
$$E_{1/2}^o = -\frac{RT \ln\left(\frac{[\text{pelkistetty}]}{[\text{hapetettu}]}\right)}{n_e F} = -\frac{\Delta G_{1/2}^o}{n_e F} \quad (1)$$

$$E_{1/2}^{o,calc} = -\frac{\Delta G_{1/2}^{o,calc}}{n_e F} - E_{1/2}^{o,SHE} + E_{1/2}^{o,SCE} + E_{1/2}^{o,FE} \quad (2)$$

$$\Delta G_{1/2}^{o,calc} = G(\text{pelkistetty}) - G(\text{hapetettu}) \quad (3)$$

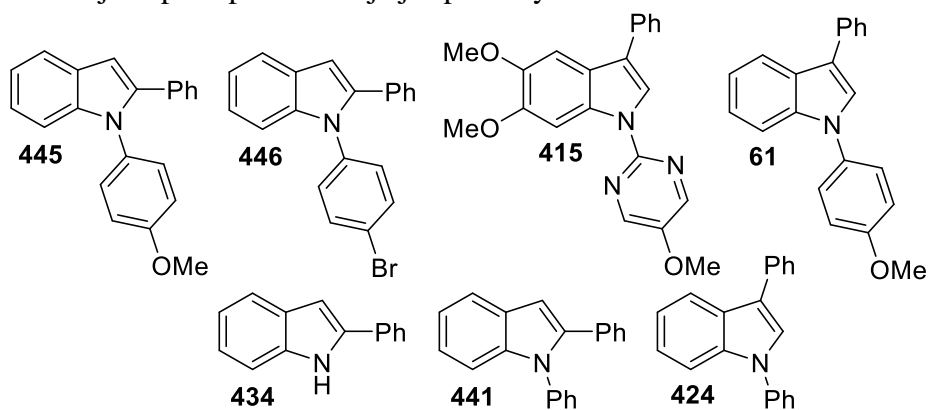


X, konversio, saanto



Kaavio 58: Malisen pro gradussaan syntetisoimat indolit.[70]

Taulukko 1: Laskettuja hapetuspotentiaaleja ja spintiheyksiä.^a



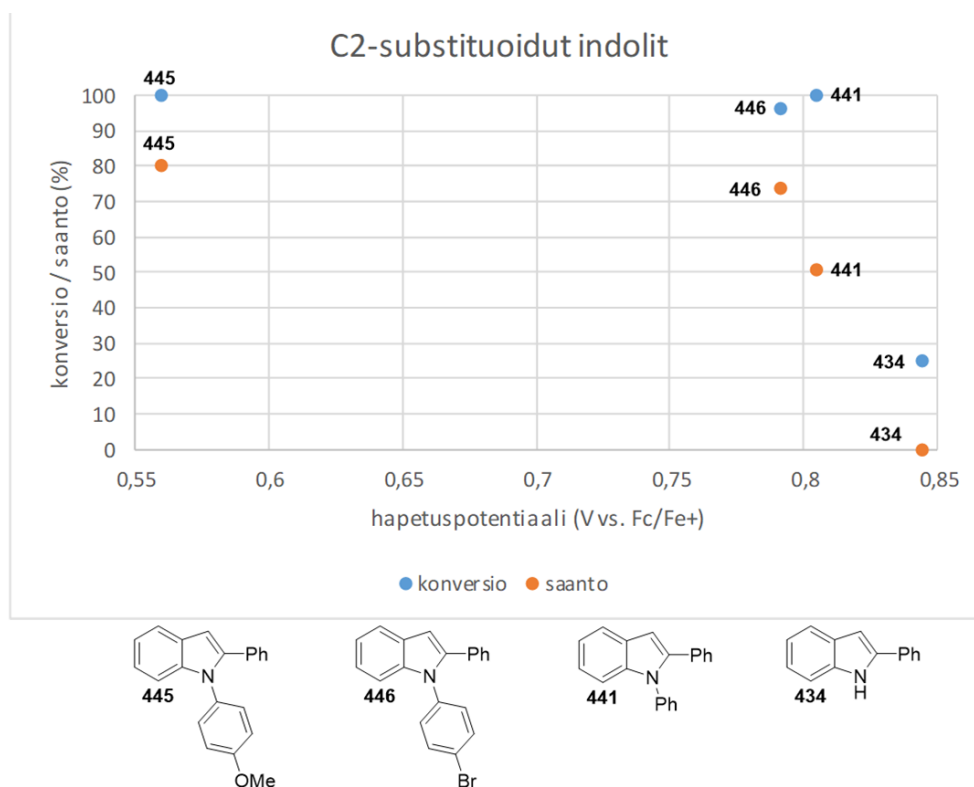
LASKETTU OMINAISUUS	434	445	446	441	415	424	61
$E_{1/2}^{o,calc}$ (V vs SCE) ^b	0,889	0,680	0,899	0,891	1,112	1,324	1,053
$E_{1/2}^{o,calc}$ (V vs Fc/Fe ⁺) ^b	0,390	0,181	0,400	0,392	0,613	0,825	0,554
nr : N1-spintiheys	0,48	0,46	0,47	0,48	0,42	0,51	0,49
rk : N1-spintiheys	0,29	0,33	0,33	0,48	0,20	0,37	0,33
ir : C3-spintiheys	0,53	0,52	0,55	0,53	0,46	0,46	0,46
REAKTIIVISUUS							
saanto	0	80	51	74	9	90	81
konversio	25	100	100	96	31	100	100

^a DFT: funktionaali=PBE0, kantajoukko=def2-TZVP, grid size=m4, dispersio=DFT-D3(BJ)

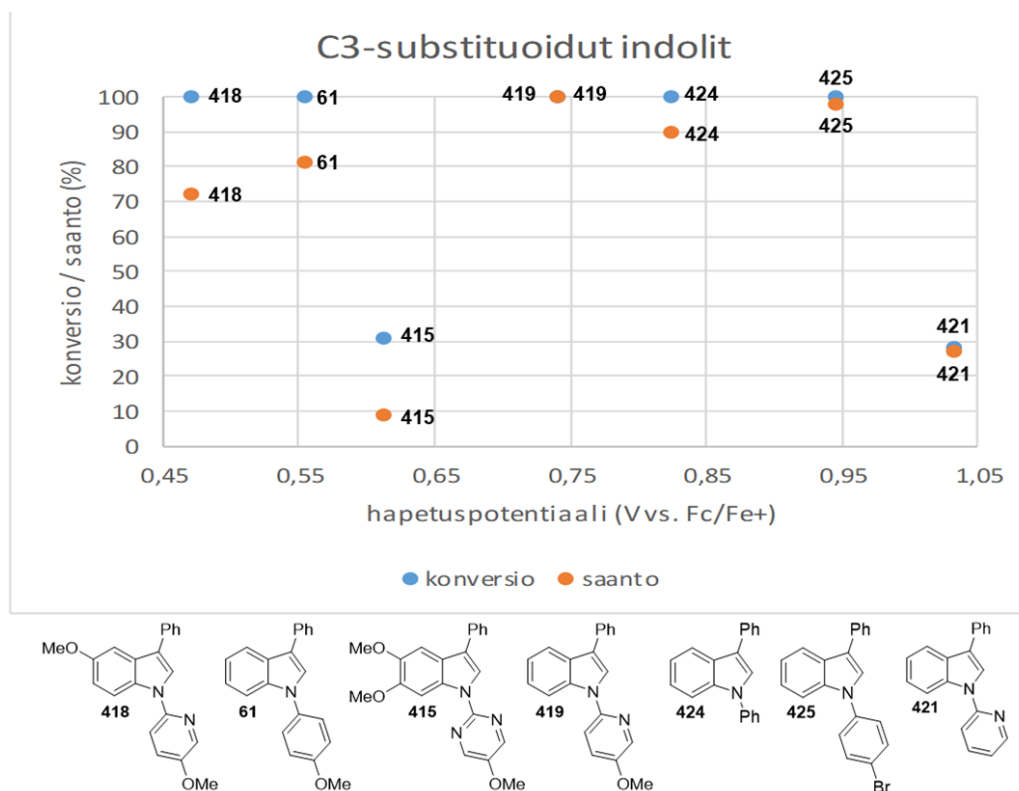
COSMO C2-substituoiduille indoleille **435**, **446**, **447**, **442** : epsilon=37,5 : vastaa asetonitriliä

COSMO C3-substituoiduille indoleille **415**, **424**, **61** : epsilon=4,33 : vastaa anisolia

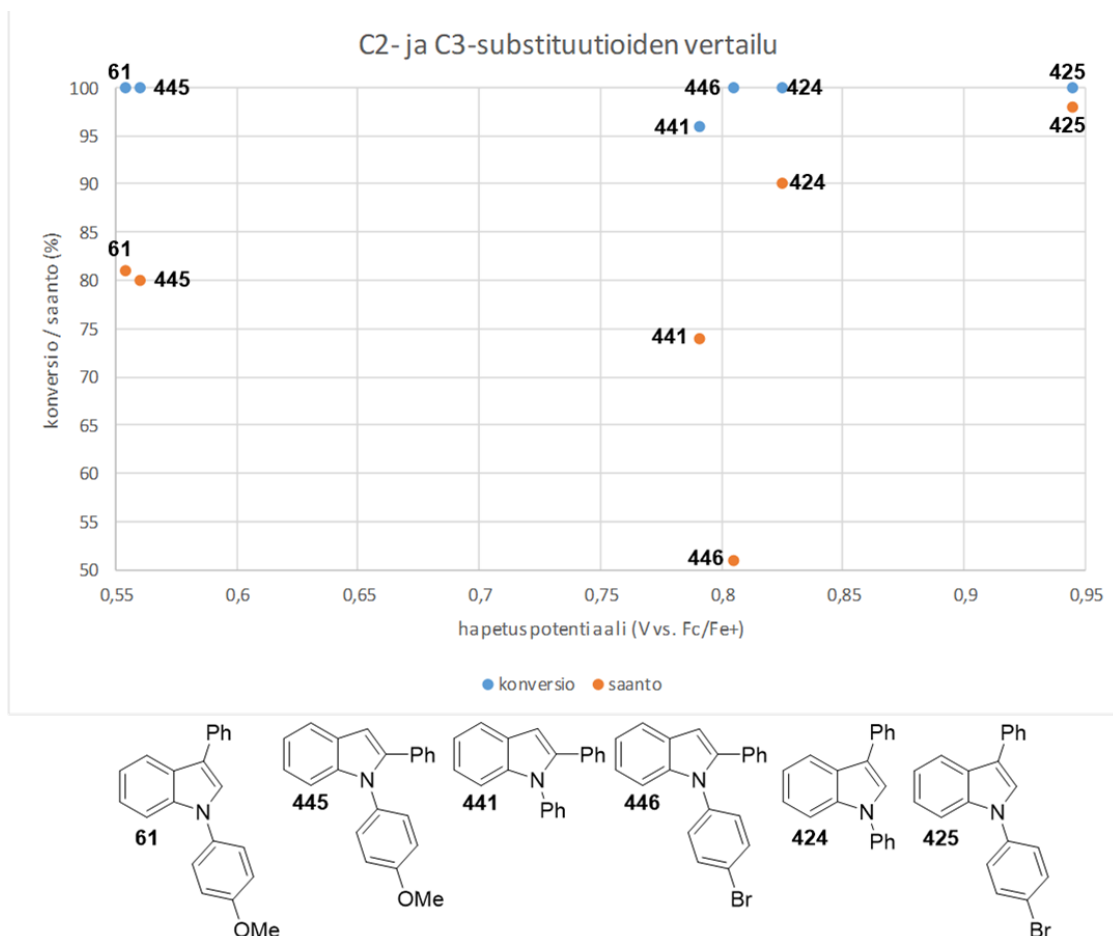
^b SCE = saturated calomel electrode = kalomelielektrodi : Fc/Fe⁺ = ferroseenireferenssielektrodi



Kuva 2: 2-styryylianiilintyyppisten lähtöaineiden hapetuspotentiaalien ja C2-substituoitujen indolien saantojen/konversioiden vertailu. Laskentaparametrit: taulukko 1, epsilon=4,33.



Kuva 3: Bentsyylisesti substituotujen lähtöaineiden hapetuspotentiaalien ja C3-substituotujen indolien saantojen/konversioiden vertailu. Laskentaparametrit: taulukko 1, epsilon=4,33.



Kuva 4: Kuvaajista 2 ja 3 valikoituja yhdisteitä esitettynä samassa kuvaajassa. Laskentaparametrit: taulukko 1, epsilon=4,33.

Taulukosta 1 nähdään, että korkean elektronitiheyden omaavilla yhdisteillä hapetuspotentiaalit ovat alhaisempia. Radikaalikationien N1-spintiheyksien välillä voidaan havaita selkeitä eroja, kun taas vastaavat spintiheydet neutraalissa radikaalissa ja C3-spintiheydet indoliiniradikaalissa ovat melko yhdenmukaisia. Taulukosta 1 nähdään, että lasketut korkeat radikaalikationien spintiheydet korreloivat hyvien saantojen kanssa. Kuvaajista 2-4 havaitaan, että indolin 5-renkaan (atomit N1, C2, C3) substituutioiden ollessa tarpeeksi samankaltaisia saannot/konversiot ja hapetuspotentiaalit korreloivat. Kuvaajista 3 ja 4 havaitaan, että indolin 5-renkaan substituutioiden ollessa erilaisia korrelaatio hapetuspotentiaalien ja saantojen/konversioiden välillä katoaa. Liitteessä 1 on taulukoituna kaikki lasketut hapetuspotentiaalit.

3.5 Johtopäätökset

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää C3-aryylisubstituoitujen indolien karbokatalyyttistä synteesiä, etsiä synteesissä toimiva ja helposti irrotettava typen suojaryhmä sekä tutkia reaktion mahdollista mekanismia laskennallisilla menetelmillä. Bentsyyllisesti substituoitujen lähtöaineiden valmistamiseen löydettiin sopiva menetelmä kirjallisuudesta. Uusiksi typen suojaryhmiksi löytyi pyridiini ja metoksi-pyridiini, joista pyridiini toimi katalyyssissä heikommin, mutta jonka poistaminen onnistui. Metoksi-pyridiini toimi suojaryhmänä erinomaisesti, ja selvästi paremmin kuin pyridiini, mutta sitä ei onnistuttu kvantitatiivisesti poistamaan indolista. Metoksi-pyridiinin irrotusta ei kuitenkaan tutkittu.

paljoa. Pyridiinisuojarahmien kiinnitystä varten kehitettiin kirjallisuuden perusteella Buchwald-reaktio. Korkeasta elektronitiheydestä vaikutti olevan hyötyä synteesissä. Lasketut spin-tiheydet tukevat kaaviossa 57 ehdotettua mekanismia. Saannot/konversiot ja lasketut hapetuspotentiaalit korreloivat vain sillä ehdolla, että indolin 5-renkaan (atomit N1, C2 ja C3) substituuotit ovat tarpeeksi samanlaiset.

Lyhyempi reaktioaika tuotti 100 %:n konversion paremmalla saannolla (kaavio 55), josta voidaan päätellä, että reaktioaika oli luultavasti liian pitkä ja lämpötila luultavasti liian korkea. Syy saannon laskemiselle saattaa olla indolin hajoaminen korkeassa lämpötilassa. *N*-substituution ollessa samanlainen (pyridiinit oma ryhmänsä ja fenyylit oma ryhmänsä) korkea elektronitiheys vaikutti nostavan konversiota ja saantoa, paitsi jos konversio oli 100 % niin saanto laski. Emäksen (DABCO:n) lisääminen ei parantanut tuloksia, joten deprotonaatio tuskin on reaktionopeuden määrittävä askel. Syklopropyyli eivät auenneet, mutta se ei sulje pois radikaalimekanismin mahdollisuutta tai radikaalelektronin lokalisoitumista C3-hiileen. Kuten kirjallisuussosiossa kävi ilmi, niin bentsyylinen syklopropyyli saattaa olla liian stabiili rakenne radikaalikelloksi. Pyridiinin irrottaminen tyydestä onnistui, mutta metoksi-pyridiinin kanssa ilmeni ongelmia, jotka ovat kuitenkin luultavasti ratkaistavissa.

Tutkimuksessa saatiin selville, että optimiolosuhteet C3-aryylisubstituoitujen indolien valmistukseen ovat erilaiset kuin C2-substituoitujen indolien valmistukseen käytettävät optimiolosuhteet. Yhdisteiden korkea elektronitiheys osoittautui hyödylliseksi ominaisuudeksi. Mikäli indolin 5-renkaan substituuotit olivat tarpeeksi samankaltaisia, voitiin havaita korrelaatio hyvien koetulosten (saanto ja konversio), korkean elektronitiheyden ja matalan hapetuspotentiaalin välillä. Muutokset substituuotioissa olivat kuitenkin merkittävämpi tekijä, esimerkiksi C3-substituoitujen yhdisteiden hapetuspotentiaalit olivat korkeampia, vaikka niiden kokeelliset tulokset olivat parempia. Malinen oli omassa työssään havainnut, että fenyyliset tyyden suojaryhmät toimivat synteesissä (kaavio 58).[70] Fenyylisten ryhmien tilalle löydettiin pyridiiniryhmät, joista metoksi-pyridiini toimi erittäin hyvin. Pyridiiniryhmien etu verrattuna fenyyliryhmiin on niiden irrotus tyydestä. Irrotettava suojaryhmä mahdollistaa tässä tutkielmassa tutkitun reaktion käytön esimerkiksi kuvassa 1 esiteltävien indolien syntetisoimisessa. Substituoimattoman pyridiinin irrotus onnistui, mutta metoksi-pyridiinin irrotus ei onnistunut kvantitatiivisesti eikä helposti. Metoksi-pyridiinin irrotusta ei tosin tutkittu laajasti. Avain pyridiinisuojarahmiin oli kirjallisuuden perusteella kehitetty Buchwald-synteesi, jonka avulla voitiin valmistaa tarvittavat lähtöaineet. Myös kirjallisuudesta löytynyt menetelmä bentsyyllisesti aryylisubstituoitujen lähtöaineiden valmistukseen osoittautui toimivaksi. Lasketut spin-tiheydet tukevat ehdotettua mekanismia, mutta niiden perusteella ei voi sanoa mekanismia varmistetuksi tai edes todennäköiseksi. Hapetuspotentiaalien ja saantojen/konversioiden suhteista selvisi, että indolin 5-renkaan substituuotio on tärkeämpi tekijä kuin hapetuspotentiaali.

Tutkimusta voisi jatkaa monin eri tavoin. Metoksi-pyridiinin poistamiseen voisi kokeilla metyloimista vahvemmallalla metyloivalla reagenssilla. Mikäli metoksi-pyridiinin irrotus ei onnistu helposti, niin toisen katalyyssissä toimivan, mutta myös helposti irrotettavan suojaryhmän löytäminen olisi tärkeää. Katalyyssissä toimiva ja helposti irrotettava suojaryhmä on tärkeä, sillä se mahdollistaa tutkitun reaktion käytön esimerkiksi lääkeaineindolien syntetisoimisessa. Substituoimaton pyridiini suojaryhmänä saattaisi toimia hyvin, mikäli aniliinin bentseenirengas omaisi korkean elektronitiheyden (se voisi olla esimerkiksi metoksisubstituoitu). Korkean elektronitiheyden omaavan aniliinin bentseenirenkaan ja pyridiinisuojarahman yhdistelmä saattaa avata pääsyn joihinkin lääkeaineisiin ja muihin biologisesti aktiivisiin indoleihin. Olosuhteiden optimointi C3-

aryylisubstituoitujen indolien valmistamiseen olisi hyödyllistä. Lääkeaineindolit ja muut biologisesti aktiiviset indolit ovat usein C3-alkyyli-substituoituja (kuva 1). C3-hiili voi olla jo katalyyysin lähtöaineessa substituoitu tai se voidaan substituoida katalyyysin jälkeen. **426** ja **428** kaaviossa 54 ovat tässä suhteessa oleellisia, ja optimoidut olosuhteet niiden katalyyseille saattavat olla erilaisia keskenään, sekä erilaisia C3- ja C2-aryylisubstituoitujen indolien katalyyysien optimoiduista olosuhteista. Eli myös näille olisi hyvä löytää optimoidut olosuhteet. Typen suojaryhmän ja olosuhteiden optimoinnin lisäksi mahdollisia käytännön sovelluksia ajatellen olisi tärkeää kokeilla katalyyysiä gramma-skaalassa. Mekanismia voisi tutkia lisää vaihtamalla syklopropyylin fenyloituun syklopropyyliin, joka on vähemmän stabiili. Lisäksi mekanismia voisi tutkia lisää laskennallisesti transitiotilojen energioita määrittämällä. Myös hapetuspotentiaalikynnyksen, jota korkeampia hapetuspotentiaaleja omaavia yhdisteitä hiilikatalyytti ei enää kykene hapettamaan olisi mielenkiintoista.

3.6 Laboratoriomenetelmät

3.6.1 Yleiset menetelmät

Kaikkia kaupallisilta toimittajilta ostettuja kemikaaleja käytettiin sellaisinaan, ellei toisin mainita. Reaktioiden lähtöaineet olivat kaupallisilta toimijoilta, ellei niiden synteesiä erikseen kuvata työssä. Atmosfäärien vaihtoihin ja kuivien olosuhteiden luomiseen käytettiin Schlenck-linjastoa. Kuiva THF saatiin VAC Solvent Purification System –laitteen avulla, ja muut kuivat liuottimet kuivattiin molekyyliseuloilla. Reaktioiden seuraamiseen ja tulosten analysoimiseen käytettiin TLC-levyjä, sekä laitteistoja TLC-MS Advion Expression S CMS-massaspektrometri yhdistettynä Advion Plate Express-laitteeseen, ja Bruker SCION 436-GC-kaasukromatografi yhdistettynä Bruker SCION SQ-massaspektrometriin. Liuottimien haihdutuksiin ja tuotteiden kuivauksiin käytettiin pyöröhaihdutinta ja/tai öljypumppua. Aniliinin haihdutukseen käytettiin Biotage Evaporator V-10-laitetta. NMR-spektrit mitattiin Avance Neo Bruker 400 MHz –NMR-spektrometrillä ja HRMS-spektrit mitattiin JEOL JMS-700 The MStation –massaspektrometrillä (EI-ionisaatio, 70 eV). NMR-referenssinä käytettiin TMS (tetrametyylisilaani) 0 ppm, tai liuotinpiikkejä: CDCl₃:lle 7,26 ppm protonispektrissä ja 77,16 ppm hiilispektrissä, d₆-asetonille 2,05 ppm protonispektrissä ja 30,60 ppm hiilispektrissä, d₆-DMSO 2,50 ppm protonispektrissä ja 40,45 ppm hiilispektrissä.

3.6.2 Ilmahapetetun, dekarboksyloidun hiilen valmistus

Metallit poistettiin hiilestä keittämällä 16 g aktiivihieltä, magneetilla sekoittaen, 130 ml:ssa 1 M HCl(aq):ssa kuuden tunnin ajan 70 °C lämpötilassa. Kuuden tunnin jälkeen hiili pestiin 3000 ml:lla tislattua vettä, ja kuivattiin uunissa 140 °C lämpötilassa 16 tunnin ajan.

Metallivapaata hiiltä (4 g) kuumennettiin uunissa 425 °C lämpötilassa 16 tunnin ajan. Lämpötila nostettiin huoneenlämmöstä 425 °C:n 14 minuutissa. Dekarboksylointi tehtiin kuumentamalla 3 g hiiltä 425 °C lämpötilassa typpivirrassa (40 ml/min) 24 tunnin ajan.

Hiilen tehokkuus testattiin standardireaktiolla. 20 mg 2-fenyyli-indolia **26a** ja 23 mg (224 mg/mmol) hiiltä refluksottiin 1 ml:ssa tolueenia (0,1 M) 90 minuutin ajan, 90 °C lämpötilassa happiatmosfäärissä. 90 minuutin jälkeen reaktioseos suodatettiin asetonilla silikon läpi, jonka jälkeen

NMR-saanto määritettiin sisäisellä standardilla. Ilmahapetetulle ja dekarboksyloidulle hiilelle tuotteen **414** katalyyttisen aktiivisuuden indikoiva tyypillinen saanto oli 14-16%.

Yleiset menetelmät A-C lähtöaineaniliinien synteeseihin, menetelmä D *N*-aryloitujen aniliinien synteeseihin ja menetelmä E karbokatalysoituihin indolisyklisaatioihin

3.6.3 Menetelmä A

Yhdisteet **410-412** syntetisoitiin aiemmin raportoidun menetelmän mukaan.[71] Magneettisekoittaja, HFIP (0,5 M), fenyyliaesityleeni tai sen johdannainen (1 ekv), aniliini tai sen johdannainen (2-4 ekv) ja Mg(NTf₂)₂ (0,2 ekv) laitettiin kolviin. Kolvi suljettiin löyhästi septumilla, ja reaktioseosta sekoitettiin 70 °C lämpötilassa 24 tunnin ajan. 24 tunnin jälkeen reaktioseos suodatettiin silikan läpi etyyliasetaatilla. Seuraavaksi liuottimet haihdutettiin pyöröhaihduttimen ja öljypumpun avulla. Aniliinin haihdutukseen käytettiin Biotage Evaporator V-10-laitetta. Lopuksi tuotteet puhdistettiin flash-kromatografialla. Eluenttina käytettiin heksaanin ja etyyliasetaatin seoksia.

3.6.4 Menetelmä B

Grignard-reaktiolla **385** valmistettiin.[72] Grignard-reagenssi **382** valmistettiin sekoittamalla syklopropyylibromidia (**381**) ja magnesium-lastuja THF:ssä. Lähtöaineet ja magnesiumsekoittaja laitettiin kuivaan 2-kaulakolviin, jossa oli pystyjäähdyttävä varustettuna CaCl₂-putkella ja septumi. Reaktio käynnistettiin lämmittämällä kolvia kädellä. Kolvi asetettiin jäävesihauteeseen, kun reaktio käynnistyi. Reaktion todettiin käynnistyneen, kun seoksen väri muuttui ruskeaksi. Kolmen tunnin jälkeen reaktioseos muistutti beigeä pilveä. Tämän todettiin olevan merkki siitä, että Grignard-reagenssi **382** oli valmis. 2-nitriilianiliini **383** lisättiin seokseen. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä joitakin tunteja. Reaktio sammutettiin lisäämällä kylläistä NH₄Cl(aq)-liuosta seokseen, kunnes saostuminen päättyi. Tuote **385** uutettiin orgaaniseen faasiin. Orgaaninen faasi kuivattiin Na₂SO₄:lla, jonka jälkeen liuottimet kuivattiin pois. Lopuksi tuote puhdistettiin flash-kromatografialla. Eluenttina käytettiin heksaanin ja etyyliasetaatin seosta.

Wittig-reaktiolla **386** valmistettiin.[72] *t*-BuOK, puolet THF:stä ja Ph₃PMeBr lisättiin kuivaan 2-kaulakolviin, jossa oli Ar-atmosfääri. Kolvi oli varustettu pystyjäähdyttäjällä ja muoviseptumilla. Seosta sekoitettiin jäävesihauteessa tunnin ajan, jonka jälkeen lähtöaine lisättiin kolviin septumin läpi THF-liuoksena. Sekoitusta jäävesihauteessa jatkettiin kahden tunnin ajan, jonka jälkeen ylimäärä *t*-BuOK:a neutraloitiin lisäämällä vettä septumin läpi. Kun kuohunta päättyi, tuote uutettiin orgaaniseen faasiin. Orgaanien faasi kuivattiin Na₂SO₄:lla, jonka jälkeen liuottimet haihdutettiin pois. Lopuksi tuote **386** puhdistettiin flash-kromatografialla. Eluenttina käytettiin heksaanin ja etyyliasetaatin seosta.

3.6.5 Menetelmä C

Chan-Lam-reaktiot tehtiin aiemmin raportoidun menetelmän mukaan.[76] 4 Å molekyyliseuloja (1,15 g/mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (1,5 ekv), *para*-aryyliboorihappo (2 ekv) ja kuivaa DCM:a (0,1 M) laitettiin kolviin magneettisekoittajan kanssa. Seosta sekoitettiin huoneenlämmössä viiden minuutin ajan, jonka jälkeen aniliinijohdannainen (1 ekv) ja Et₃N (2 ekv) lisättiin seokseen. Kolvi suljettiin löyhästi septumilla, ja sekoitusta jatkettiin huoneenlämmössä 20 tunnin ajan. Seuraavana aamuna seos suodatettiin DCM:lla ensin piimaan läpi, ja sitten silikan läpi. Seuraavaksi liuottimet

haihdutettiin ja tuote puhdistettiin flash-kromatografialla. Eluettina käytettiin heksaanin ja etyyliasetaatin seoksia.

3.6.6 Menetelmä D

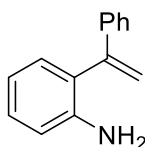
Buchwald-reaktioita suunniteltaessa hyödynnettiin aiemmin raportoitua katalyytin aktivointia[73] ja Buchwaldin julkaisemia kokoelma-artikkeleita[74][75]. Palladium-katalyytti aktivoitiin kuumentamalla $\text{Pd}(\text{OAc})_2$:a, dppf-ligandia ja milliQ-vettä *t*-BuOH:ssa 110 °C lämpötilassa, argon-atmosfäärissä muutaman minuutin ajan painetta kestävässä vialissa. Katalyytin aktivoinnissa pyrittiin tiettyihin ainemääräsuhteisiin: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$:dppf:milliQ-vesi=1:3:4. Pieni mittakaava teki mittaamisesta (etenkin milliQ-veden) vaikeaa, joten usein tavoitellut ainemääräsuhteet eivät toteutuneet. Katalyytin todettiin olleen aktivoitu, kun muutaman minuutin jälkeen reaktioseos muuttui mustaksi. Septumi poistettiin ja lähtöaineet sekä 1,4 ekv Cs_2CO_3 lisättiin *t*-BuOH:n avustuksella vialiin välittömästi. Välittömästi aineiden lisäyksen jälkeen viali suljettiin alumiiniseptumilla, ja ilmakehä vaihdettiin argoniin. Tavoiteltu konsentraatio oli 0,5 M. Aniliinijohdannaisien koostumus oli usein tahmea, joten ne liuotettiin *t*-BuOH:n, jotta se voitiin siirtää reaktiovialiin. Aniliinijohdannaisien liukeneminenkin tuotti välillä ongelmia. Näistä syistä johtuen tavoiteltuun konsentraatioon ei aina päästy, vaan reaktioseos oli joskus jonkun verran laimeampi. Seosta kuumennettiin sekoittaen 110 °C lämpötilassa 3-8 tunnin ajan, kunnes toinen lähtöaineista oli kulunut loppuun. Kun reaktio oli valmis, reaktioseos suodatettiin silikan läpi etyyliasetaatilla, jonka jälkeen liuottimet haihdutettiin pois. Lopuksi tuote puhdistettiin flash-kromatografialla. Eluenteina käytettiin heksaanin ja etyyliasetaatin seoksia.

3.6.7 Menetelmä E

Indolien hiilikatalyyssissä Schlenck-putkeen laitettiin lähtöainetta, hiiltä (172,5 mg/mmol) ja anisolia (0,035 M). Mittakaava: ~10-25 mg lähtöainetta, ~0,7-2 ml anisolia, ~5-20 mg hiiltä. Seosta keitettiin happiatmosfäärissä 135 °C lämpötilassa 20 tunnin ajan. 20 tunnin jälkeen seos suodatettiin silikan läpi asetonilla. Seuraavaksi asetoni haihdutettiin pyöröhaihduttimella, jonka jälkeen seos suodatettiin ruiskusuodattimen läpi asetonin avulla, jotta kaikki hiili saatiin poistettua seoksesta. Seuraavaksi liuottimet haihdutettiin ja NMR-saanto määritettiin sisäisen standardin avulla, jona käytettiin 1,3,5-trimetoksibentseenin tolueeni-liuosta.

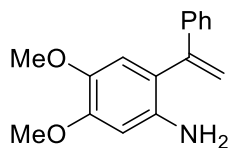
3.6.8 Tutkielmassa syntetisoidut yhdisteet

34, 2-(1-fenyylivinyyli)aniliini



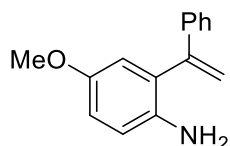
Synteesi tehtiin menetelmän A mukaisesti. Kaksi identtistä reaktiota kahdessa kolvissa. Raakatuotteet yhdistettiin ennen puhdistusta. 0,61 g (0,1 ekv) $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$, 4,989 mL (2 ekv) aniliini, 3 mL (1 ekv) fenyyliasetyyleeni ja 55 mL (0,5 M) HFIP. 24 h, 70 °C. Saanto: 2,262 g, 42 %. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 4,19 (br, s, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,64-6,68 (td, 1H), 6,73-6,76 (dd, 1H), 6,98-7,00 (dd, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 5H).

377, 4,5-dimetoksi-2-(1-fenyylivinyyli)aniliini



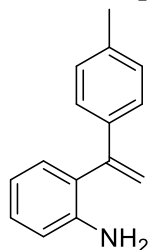
Synteesi tehtiin menetelmän A mukaisesti. 0,1131 g (0,05 ekv) $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, 4,583 g (3 ekv) 3,4-dimetoksianiliini, 1,1 mL (1 ekv) fenyyliasetyyleeni ja 20 mL (0,5 M) HFIP. 24 h, 60 °C. Saanto: 0,757 g, 30 %. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3+TMS , 400 MHz) δ 3,36 (br, s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,34 (d, 1H), 5,77 (d, 1H), 6,61(s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3+TMS , 100 Hz) δ 55,84, 56,64, 100,69, 114,86, 115,94, 118,75, 126,78, 128,08, 128,55, 137,97, 140,01, 141,82, 146,99, 149,62. HRMS (m/z): $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ laskettu=255,1255, mitattu=255,1248.

378, 4-metoksi-2-(1-fenyylivinyyli)aniliini



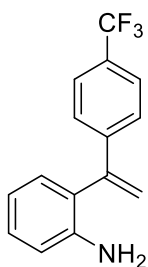
Synteesi tehtiin menetelmän A mukaisesti. 0,675 g (0,05 ekv) $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$, 8,701 g (2,5 ekv) 4-metoksianiliini, 2,5 mL (1 ekv) fenyyliasetyyleeni ja 45 mL (0,5 M) HFIP. 24 h, 70 °C. Saanto: 2,5 g, 48 %. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3+TMS , 400 MHz) δ 3,28 (br, s, 2H), 3,73 (s, 3H), 5,34 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 6,62-6,64 (d, 1H), 6,71-6,72 (d, 1H), 6,74-6,77 (dd, 1H), 7,27-7,38 (m, 5H).

379, 2-(1-(p-tolyyli)vinyyli)aniliini



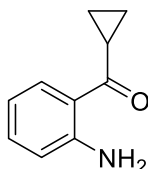
Synteesi tehtiin menetelmän A mukaisesti. 0,488 g (0,05 ekv) $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$, 4,32 mL (3 ekv) aniliini, 2 mL (1 ekv) 4-metyylifenyyliasetyyleeni ja 32 mL (0,5 M) HFIP. 24 h, 60 °C. Saanto: 0,700 g, 24 %. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3+TMS , 400 MHz) δ 2,34 (s, 3H), 3,55 (br, s, 2H), 5,29-5,30 (d, 1H), 5,75-5,76 (d, 1H), 6,68-6,70 (dd, 1H), 6,76-6,80 (td, 1H), 7,10-7,27 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3+TMS , 100 Hz) δ 21,31, 115,37, 115,67, 118,43, 126,67, 127,68, 128,82, 129,42, 130,93, 136,91, 138,13, 144,08, 147,14.

380, 2-(1-(4-(trifluorometyyli)fenyyli)vinyyli)aniliini



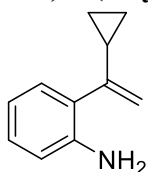
Synteesi tehtiin menetelmän A mukaisesti. Reaktio aluksi kolvissa kuten menetelmässä A (70 °C, 24 h). Tämän jälkeen reaktioseos jaettiin neljään osaan, neljään painetta kestäväään vialiin, ja lämpötila nostettiin 100 °C. Reaktio annettiin käydä 72 h ajan. Raakatuotteet yhdistettiin ennen puhdistusta. Kolviin laitettiin 0,720 g (0,05 ekv) Mg(NTf₂)₂, 8,956 mL (4 ekv) aniliini, 4 mL (1 ekv) 4-trifluorometyylifenyyliasetyleeni ja 49 mL (0,5 M) HFIP. Saanto: 0,354 g, 5,4 %. ¹H-NMR (d₆-asetoni, 400 MHz) δ 4,27 (br, s, 2H), 5,44 (d, 1H), 5,97 (d, 1H), 6,66-6,70 (td, 1H), 6,77-6,79 (dd, 1H), 6,98-7,00 (dd, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,56-7,58 (d, 2H), 7,66-7,68 (d, 2H).

385 (383, 384), (2-aminofenyyli)(syklopropyyli)metanoni



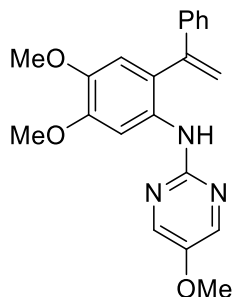
Synteesi tehtiin menetelmän B alkuosan mukaisesti. Grignard reagenssin valmistus: 1,860 g (3 ekv) Mg-lastuja, 6,103 mL (3 ekv), 30 mL kuiva THF, 2 h sekoitus. Grignard reaktio: kolviin lisättiin 3,101 g (1 ekv) 2-nitriilianiliini, 20 mL kuiva THF, lopullinen konsentraatio 0,5 M, 18 h sekoitus. Ketonin valmistukseen käytettiin 100 mL kylläistä NH₄Cl(aq). Reaktioseos jaettiin kahtia, ja molemmat puoliskot uutettiin 3x30 mL DCM. Orgaaniset faasit yhdistettiin ja kuivattiin Na₂SO₄. Puhdistus flash-kromatografiolla. Saanto: 0,750 g, 18 %. ¹H-NMR (CDCl₃+TMS, 400 MHz) δ 0,94-0,99 (m, 2H), 1,16-1,19 (m, 2H), 2,61-2,67 (m, 1H), 6,13 (br, s, 2H), 6,64-6,72 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,96-7,98 (dd, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃+TMS, 100 Hz) δ 10,88, 17,39, 116,08, 117,34, 119,37, 131,36, 134,09, 149,94, 202,13. HRMS (*m/z*): C₁₀H₁₁NO laskettu=161,0838, mitattu=161,0845.

386, 2-(1-syklopropyylivinyyli)aniliini



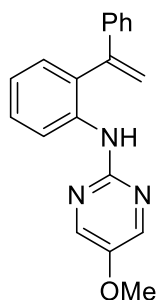
Synteesi tehtiin menetelmän B loppuosan mukaisesti. 2,33 g (1,5 ekv) Ph₃PMeBr liuotettuna 10 mL kuiva THF jäävesihauteessa olevaan kolviin. 0,739 (1,5 ekv) *t*-BuOK liuotettuna 5 mL kuiva THF lisättiin neulalla kolviin. Sekoitus argonin alla jäävesihauteessa 1h ajan. Keltaiseen reaktioseokseen lisättiin 3 mL:n kuivaa THF liuotettuna 0,7 g (1 ekv) **385**. Tunnin kuluttua reaktio sammutettiin 12 mL:lla vettä. Uutot 2x30 mL EtOAc. Orgaaniset faasit yhdistettiin. Orgaaninen faasi pestiin 1x30 mL kylläinen NH₄CO₃(aq)-liuos ja 1x30 mL kylläinen NaCl(aq)-liuos. Kuivaus Na₂SO₄. Puhdistus flash-kromatografiolla. Saanto: 0,500 g, 75 %. ¹H-NMR (CDCl₃+TMS, 400 MHz) δ 0,46-0,50 (m, 2H), 0,70-0,75 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 1H), 3,81 (br, s, 1H), 4,94 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 6,67-6,73 (m, 2H), 6,96-6,99 (dd, 1H), 7,05-7,09 (td, 1H). ¹³C-NMR (CDCl₃+TMS, 100 Hz) δ 6,86, 16,89, 111,88, 115,29, 117,95, 127,19, 128,22, 129,63, 143,70, 149,36. HRMS (*m/z*): C₁₁H₁₃N laskettu=159,1045, mitattu=159,1050.

395, *N*-(4,5-dimetoksi-2-(1-fenyylivinyyli)fenyyli)-5-metoksyrimidiini-2-amiini



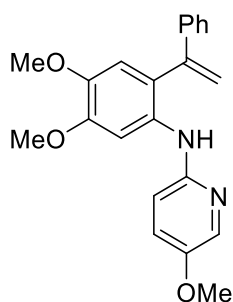
Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 8,6 mg (0,04 ekv) Pd(OAc)₂:a, 51,7 mg (0,12 ekv) dppf-ligandia ja 2,2 µl (0,16 ekv) milliQ-vettä. 3,3 mL *t*-BuOH. 0,369 g Cs₂CO₃, 0,195 g (1 ekv) **377**, 0,145 g (1,3 ekv) 2-kloro-5-metoksyrimidiini. 110 °C, 6h. Saanto: 0,160 g, 60 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 3,78 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,35 (d, 1H), 5,91 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,86 (br, s, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 7,36-7,39 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,09 (s, 2H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 56,98, 57,44, 57,72, 107,60, 116,08, 117,68, 125,27, 128,18, 129,69, 130,10, 133,23, 141,58, 146,09, 146,20, 148,50, 149,53, 150,88, 157,10. HRMS (*m/z*): C₂₁H₂₁N₃O₃ laskettu=363,1578, mitattu=363,1588.

396, 5-metoksi-*N*-(2-(1-fenyylivinyyli)fenyyli)pyrimidiini-2-amiini



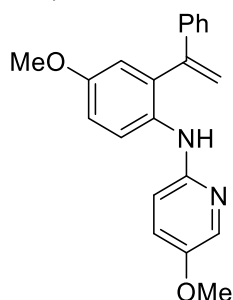
Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. Schlenck-kolvissa. 7,3 mg Pd(OAc)₂:a, 50,6 mg dppf-ligandia ja 2,2 µl milliQ-vettä. 3,3 mL *t*-BuOH. 0,705 g Cs₂CO₃, 0,300 g **34**, 0,223 g 2-kloro-5-metoksyrimidiini. 110 °C, 8h. Saanto: 0,114 g, 24 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 3,84 (s, 3H), 5,39 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 7,02-7,07 (m, 2H), 7,20-7,22 (dd, 1H), 7,28-7,40 (m, 6H), 8,13 (s, 2H), 8,42-8,44 (dd, 1H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 57,69, 118,05, 120,74, 123,12, 128,04, 129,86, 129,88, 130,23, 131,69, 132,55, 139,48, 141,07, 146,04, 148,54, 149,82, 156,63.

397, *N*-(4,5-dimetoksi-2-(1-fenyylivinyyli)fenyyli)-5-metoksyipyridiini-2-amiini



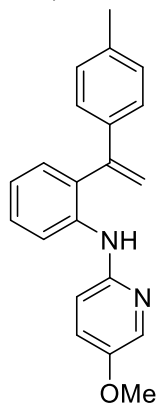
Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 10,3 mg Pd(OAc)₂:a, 76,8 mg dppf-ligandia ja 3,3 µl milliQ-vettä. 0,924 mL *t*-BuOH. 0,211 g Cs₂CO₃, 0,098 g (1 ekv) **377**, 0,068 g (1,3 ekv) 2-kloro-5-metoksi-pyridiini. 110 °C, 3h. Saanto: 0,120 g, 86 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni 400 MHz) δ 3,74 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,31 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,35 (br, s, 1H), 6,51-6,54 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,07-7,10 (dd, 1H), 7,21-7,28 (m, 3H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,75-7,76 (d, 1H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 56,95, 57,13, 57,45, 108,33, 111,04, 116,39, 117,33, 126,10, 126,53, 128,18, 128,89, 129,42, 129,93, 130,43, 134,61, 142,06, 146,30, 148,85, 151,06, 151,35, 152,80. HRMS (*m/z*): C₂₂H₂₂N₂O₃ laskettu=362,1625, mitattu=362,1625.

398, 5-metoksi-N-(4-metoksi-2-(1-fenyylivinyyli)fenyyli)pyridiini-2-amiini



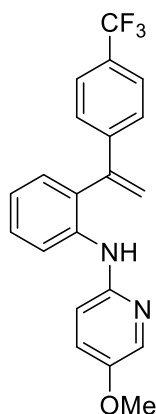
Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 11,8 mg Pd(OAc)₂:a, 87,3 mg dppf-ligandia ja 3,7 µl milliQ-vettä. 1,023 mL *t*-BuOH. 0,284 g Cs₂CO₃, 0,096 g (1 ekv) **378**, 0,075 g (1,2 ekv) 2-kloro-5-metoksi-pyridiini. 110 °C, 3h. Saanto: 0,116 g, 82 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 3,73 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,32 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,29 (br, s, 1H), 6,47-6,49 (d, 1H), 6,81-6,82 (d, 1H), 6,93-6,96 (dd, 1H), 7,05-7,08 (dd, 1H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,71-7,75 (m, 2H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 56,51, 57,14, 110,59, 115,17, 117,33, 117,46, 125,10, 126,00, 128,05, 129,47, 129,96, 134,12, 134,70, 136,65, 141,53, 149,01, 151,26, 153,08, 156,83. HRMS (*m/z*): C₂₁H₂₀N₂O₂ laskettu=332,1520, mitattu=332,1511.

399, 5-metoksi-N-(2-(1-(*p*-tolyyli)vinyyli)fenyyli)pyridiini-2-amiini



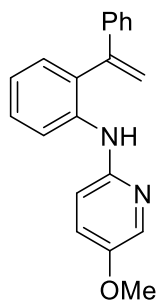
Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 10,4 mg Pd(OAc)₂:a, 75,9 mg dppf-ligandia ja 3,2 µl milliQ-vettä. 0,905 mL *t*-BuOH. 0,218 g Cs₂CO₃, 0,111 g (1,2 ekv) **379**, 0,065 g (1 ekv) 2-kloro-5-metoksipyridiini. 110 °C, 4h. Saanto: 0,103 g, 72 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 2,28 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 5,28 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,53 (br, s, 1H), 6,64-6,66 (d, 1H), 6,97-7,01 (td, 1H), 7,09-7,19 (m, 4H), 7,23-7,25 (d, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,81-7,82 (d, 1H), 8,04-8,07 (d, 1H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 21,86, 57,10, 112,22, 116,86, 120,45, 122,53, 126,03, 128,00, 128,83, 129,78, 130,73, 131,96, 133,11, 134,69, 138,59, 139,43, 141,15, 151,72, 151,83. HRMS (*m/z*): C₂₁H₂₀N₂O laskettu=316,1571, mitattu=316,1586.

400, 5-metoksi-N-(2-(1-(4-(trifluorometyyli)fenyyli)vinyyli)fenyyli)pyridiini-2-amiini



Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 8 mg Pd(OAc)₂:a, 56,4 mg dppf-ligandia ja 2,4 µl milliQ-vettä. 0,667 mL *t*-BuOH. 0,159 g Cs₂CO₃, 0,073 g (1 ekv) **380**, 0,054 g (1,2 ekv) 2-kloro-5-metoksipyridiini. 110 °C, 4h. Saanto: 0,079 g, 77 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 3,75 (s, 3H), 5,52 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,60-6,63 (d, 1H), 6,66 (br, s, 1H), 7,03-7,07 (t, 1H), 7,09-7,12 (dd, 1H), 7,23-7,25 (dd, 1H), 7,33-7,37 (t, 1H), 7,51-7,59 (dd, 4H), 7,77-7,78 (d, 1H), 7,95-7,97 (d, 1H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 55,43, 110,34, 118,51, 120,54, 121,61, 124,29, 125,16, 127,06, 128,53, 130,46, 132,97, 150,16, 154,68, 154,75, 155,63, 157,95. HRMS (*m/z*): C₂₁H₁₇F₃N₂O laskettu=370,1289, mitattu=370,1276.

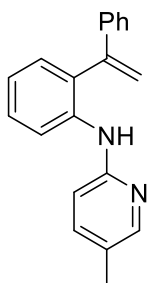
401, 5-metoksi-N-(2-(1-fenyylivinyyli)fenyyli)pyridiini-2-amiini



Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 16,7 mg Pd(OAc)₂:a, 126,8 mg dppf-ligandia ja 5,3 µl milliQ-vettä. 1,49 mL *t*-BuOH. 0,338 g Cs₂CO₃, 0,173 g (1 ekv) **34**, 0,89 µl (1,3 ekv) 2-kloro-5-metoksipyridiini. 110 °C, 3h. Saanto: 0,170 g, 75 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 3,76 (s, 3H),

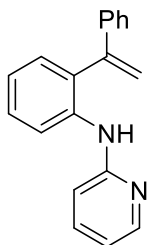
5,35 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 6,55 (br, s, 1H), 6,62-6,65 (d, 1H), 6,98-7,02 (td, 1H), 7,12-7,15 (dd, 1H), 7,19-7,21 (dd, 1H), 7,25-7,36 (m, 6H), 7,80-7,81 (d, 1H), 8,03-8,05 (d, 1H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 57,09, 121,18, 117,81, 120,73, 122,66, 126,04, 128,06, 129,62, 129,86, 130,06, 132,02, 133,10, 134,64, 141,08, 141,50, 148,81, 151,73, 151,81. HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ laskettu=302,1415, mitattu=302,1425.

402, 5-metyyli-*N*-(2-(1-fenyylivinyyli)fenyyli)pyridiini-2-amiini



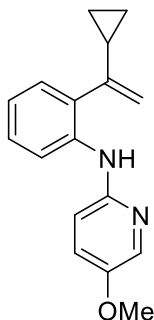
Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 5,6 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$:a, 43,2 mg dppf-ligandia ja 1,8 μl milliQ-vettä. 1,024 mL *t*-BuOH. 0,255 g Cs_2CO_3 , 0,100 g (1 ekv) **34**, 73 μl (1,3 ekv) 2-kloro-5-metyylipyridiini. 110 °C, 1h. Saanto: 0,105 g, 72 %. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 2,15 (s, 3H), 5,35 (d, 1H), 5,89-5,90 (d, 1H), 6,55-6,58 (d, 1H), 6,62 (br, s, 1H), 7,01-7,05 (t, 1H), 7,20-7,22 (dd, 1H), 7,25-7,36 (m, 7H), 7,91 (s, 1H), 8,09-8,13 (t, 1H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 18,18, 110,84, 117,82, 121,62, 121,72, 123,08, 125,29, 128,07, 129,63, 129,84, 130,07, 132,02, 133,62, 139,59, 140,62, 141,52, 148,80, 148,87, 155,56. HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2$ laskettu=286,1466, mitattu=286,1468.

403, *N*-(2-(1-fenyylivinyyli)fenyyli)pyridiini-2-amiini



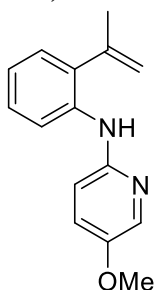
Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 9,7 mg $\text{Pd}(\text{OAc})_2$:a, 66,7 mg dppf-ligandia ja 5,6 μl milliQ-vettä. 2,046 mL *t*-BuOH. 0,363 g Cs_2CO_3 , 0,151 g (1 ekv) **34**, 95 μl (1,3 ekv) 2-kloropyridiini. 110 °C, 1h. Saanto: 0,190 g, 90 %. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 5,35-5,36 (d, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,60-6,63 (m, 1H), 6,65-6,68 (m, 1H), 6,76 (br, s, 1H), 7,06-7,10 (td, 1H), 7,23-7,30 (m, 4H), 7,33-7,44 (m, 4H), 8,04-8,05 (m, 1H), 8,08-8,10 (dd, 1H). HRMS (m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$ laskettu=272,1310, mitattu=272,1320.

404, *N*-(2-(1-syklopropyylivinyyli)fenyyli)-5-metoksi-2-pyridiini-amiini



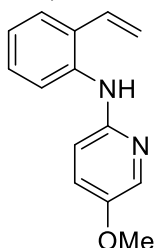
Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 12,4 mg Pd(OAc)₂:a, 92,6 mg dppf-ligandia ja 3,9 µl milliQ-vettä. 1,084 mL *t*-BuOH. 0,280 g Cs₂CO₃, 0,093 g (1,1 ekv) **386**, 0,078 g (1 ekv) 2-kloro-5-metoksipyridiini. 110 °C, 3h. Saanto: 0,118 g, 81 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 0,40-0,44 (m, 2H), 0,65-0,70 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,92-4,93 (d, 1H), 5,28-5,29 (d, 1H), 6,83 (br, s, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 7,03-7,05 (dd, 1H), 7,19-7,27 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,98-8,00 (d, 1H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 7,60, 18,26, 57,14, 112,26, 114,07, 119,98, 122,02, 126,19, 129,26, 131,02, 132,26, 134,88, 140,58, 151,04, 151,89. HRMS (*m/z*): C₁₇H₁₈N₂O laskettu=266,1415, mitattu=266,1424.

405, 5-metoksi-*N*-(2-(prop-1-en-2-yyli)fenyyli)pyridiini-2-amiini



Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 25 mg Pd(OAc)₂:a, 180,7 mg dppf-ligandia ja 7,9 µl milliQ-vettä. 2,188 mL *t*-BuOH. 0,565 g Cs₂CO₃, 0,177 g (1,2 ekv) 2-(prop-1-en-2-yyli)aniliini, 0,157 g (1 ekv) 2-kloro-5-metoksipyridiini. 110 °C, 3h. Saanto: 0,213 g, 81 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 2,04 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,01 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 6,86-6,88 (d, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 7,13-7,15 (dd, 1H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,88-7,89 (d, 1H), 7,91-7,93 (d, 1H). ¹H-NMR (CDCl₃+TMS, 400 MHz) δ 2,05 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,04-5,05 (d, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,48 (br, s, 1H), 6,85-6,88 (d, 1H), 6,94-6,98 (td, 1H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,63-7,65 (d, 1H), 7,93-7,94 (d, 1H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 24,79, 57,15, 112,01, 117,32, 121,40, 122,89, 126,15, 129,09, 129,93, 134,88, 135,79, 139,89, 145,70, 151,77, 152,32. ¹³C-NMR (CDCl₃+TMS, 100 Hz) δ 24,15, 56,40, 109,88, 116,60, 118,76, 121,75, 125,05, 127,88, 128,76, 134,10, 134,40, 137,86, 143,85, 150,29, 150,42. HRMS (*m/z*): C₁₅H₁₆N₂O laskettu=240,1259, mitattu=240,1269.

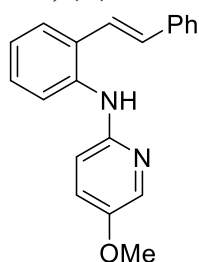
406, 5-metoksi-*N*-(2-vinyylifenyyli)pyridiini-2-amiini



Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 14,5 mg Pd(OAc)₂:a, 101,8 mg dppf-ligandia ja 4,3 µl milliQ-vettä. 1,200 mL *t*-BuOH. 0,327 g Cs₂CO₃, 0,080 g (1 ekv) 2-vinyylaniliini, 0,086 g (1 ekv) 2-kloro-5-metoksipyridiini. 110 °C, 3h. Saanto: 0,117 g, 86 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 5,22-5,25 (dd, 1H), 5,69-5,73 (dd, 1H), 6,72-7,76 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,54-7,56 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,85-7,86 (d, 1H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 57,16,

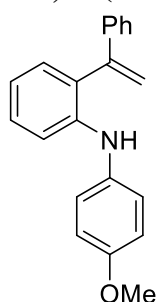
111,60, 116,00, 123,95, 124,44, 126,09, 127,78, 129,92, 131,95, 134,83, 135,03, 141,00, 151,67, 153,11. HRMS (m/z): $C_{14}H_{14}N_2O$ laskettu=226,1103, mitattu=226,1102.

407, (*E*)-5-metoksi-*N*-(2-styryylifenyyli)pyridiini-2-amiini



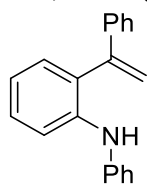
Synteesi tehtiin menetelmän D mukaisesti. 17,5 mg $Pd(OAc)_2$:a, 128,9 mg dppf-ligandia ja 4,3 μ l milliQ-vettä. 1,545 mL *t*-BuOH. 0,390 g Cs_2CO_3 , 0,182 g (1,2 ekv) 2-styryylianiiliini, 0,111 g (1 ekv) 2-kloro-5-metoksyipyridiini. 110 °C, 2h. Saanto: 0,178 g, 76 %. 1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 3,80 (s, 3H), 6,80-6,84 (m, 1H), 7,03-7,07 (t, 1H), 7,11-7,16 (d, 1H), 7,21-7,27 (m, 3H), 7,33-7,37 (t, 2H), 7,46-7,50 (d, 1H), 7,54-7,56 (m, 3H), 7,68-7,77 (m, 2H), 7,88 (d, 1H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 55,50, 110,39, 119,08, 121,97, 122,57, 124,46, 124,68, 126,16, 126,54, 127,41, 128,00, 128,56, 129,54, 132,78, 133,31, 139,82, 150,06. HRMS (m/z): $C_{20}H_{18}N_2O$ laskettu=302,1415, mitattu=302,1419.

410, *N*-(4-metoksifenyyli)-2-(1-fenyylivinyyli)aniliini



Synteesi tehtiin menetelmän C mukaisesti. 0,250 g (2 ekv) 4-metoksifenyylibooringappoa, 0,235 g (1,5 ekv) $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, 9 ml (0,1 M) kuiva DCM, 0,108 g 4Å molekyyliseuloja. 0,214 ml (2 ekv) Et_3N ja 0,151 g (1 ekv) **34**. Huoneenlämmössä 24 h. Saanto: 0,120 g, 55 %. 1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 3,73 (s, 3H), 5,36 (d, 1H), 5,84 (br, s, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,78-6,91 (m, 5H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,14-7,16 (dd, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 2H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 56,43, 115,97, 116,42, 117,50, 120,68, 123,90, 128,08, 129,59, 130,03, 130,08, 131,36, 132,47, 137,70, 141,50, 144,74, 148,94, 156,98. HRMS (m/z): $C_{21}H_{19}NO$ laskettu=301,1462, mitattu=301,1468.

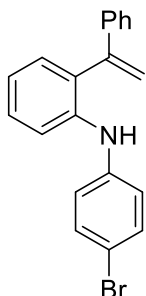
411, *N*-fenyyli-2-(1-fenyylivinyyli)aniliini



Synteesi tehtiin menetelmän C mukaisesti. 0,391 g (2 ekv) fenyylibooringappoa, 0,088 g (1,5 ekv) $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$, 16 ml (0,1 M) kuiva DCM, 0,191 g 4Å molekyyliseuloja. 0,429 ml (2 ekv) Et_3N ja 0,300 g (1 ekv) **34**. Huoneenlämmössä 24 h. Saanto: 0,135 g, 30 %. 1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 5,34 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,15 (br, s, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 6,97-7,01 (m,

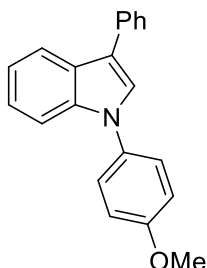
1H), 7,11-7,15 (m, 2H), 7,21-7,35 (m, 8H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 117,49, 119,22, 119,56, 121,99, 122,51, 128,02, 129,49, 129,96, 130,06, 130,56, 132,68, 133,76, 141,62, 142,69, 145,41, 148,97. HRMS (*m/z*): C₂₀H₁₇N laskettu=271,1357, mitattu=271,1350.

412, *N*-(4-bromofenyli)-2-(1-fenyylivinyli)aniliini



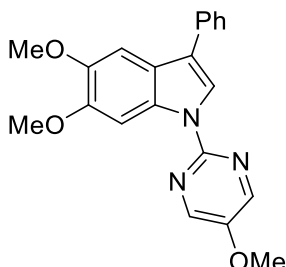
Synteesi tehtiin menetelmän C mukaisesti. 0,448 g (2 ekv) 4-bromofenyyliboorihappoa, 0,319 g (1,5 ekv) Cu(OAc)₂·H₂O, 10 ml (0,1 M) kuiva DCM, 1,4 g 4Å molekyyliseuloja. 0,289 ml (2 ekv) Et₃N ja 0,203 g (1 ekv) **34**. Huoneenlämmössä 24 h. Saanto: 0,170 g, 47 %. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 5,31-5,32 (d, 1H), 5,78-5,79 (d, 1H), 6,39 (br, s, 1H), 6,78-6,82 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,22-7,30 (m, 8H), 7,31-7,33 (m, 2H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 110,77, 115,84, 118,28, 119,84, 121,71, 122,07, 126,30, 127,74, 128,22, 128,53, 131,19, 131,57, 133,55, 143,75, 147,32. HRMS (*m/z*): C₂₀H₁₆BrN laskettu=349,0462, mitattu=349,0465.

61, 1-(4-metoksifenyli)-3-fenyyl-1*H*-indoli



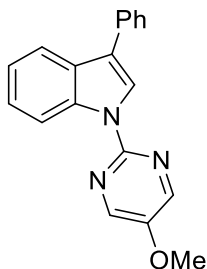
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 81%. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 3,90 (s, 3H), 7,15-7,31 (m, 5H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,77-7,79 (m, 2H), 7,97-8,00 (m, 1H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 56,71, 112,28, 116,50, 119,68, 121,40, 122,26, 124,17, 127,55, 127,57, 127,85, 128,38, 128,87, 130,41, 133,94, 137,04, 138,80, 160,30. HRMS (*m/z*): C₂₁H₁₇NO laskettu=299,1306, mitattu=299,1312.

415, 5,6-dimetoksi-1-(5-metoksipyrimidiin-2-yyli)-3-fenyyl-1*H*-indoli



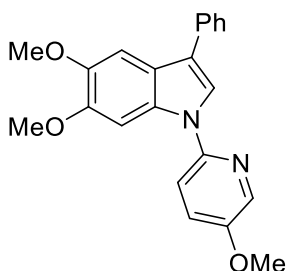
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 9%. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,59 (s, 2H).

416, 1-(5-metoksiipyrimidiin-2-yyli)-3-fenyyli-1*H*-indoli



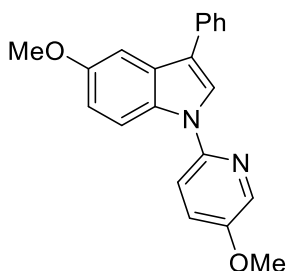
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 0%.

417, 5,6-dimetoksi-1-(5-metoksiipyridiin-2-yyli)-3-fenyyli-1*H*-indoli



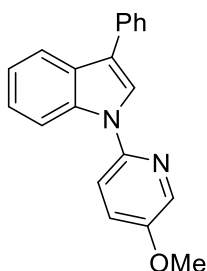
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 61%. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 3,88 (d, 6H), 3,96 (s, 3H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,45-7,49 (t, 2H), 7,57-7,60 (dd, 1H), 7,73-7,78 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,29-8,30 (d, 1H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 57,23, 57,36, 99,88, 103,71, 116,60, 121,07, 122,40, 123,67, 125,82, 127,73, 128,89, 130,43, 132,36, 136,49, 137,00, 147,99, 148,31, 149,67, 155,10. HRMS (*m/z*): C₂₂H₂₀N₂O₃ laskettu=360,1469, mitattu=360,1485.

418, 5-metoksi-1-(5-metoksiipyridiin-2-yyli)-3-fenyyli-1*H*-indoli



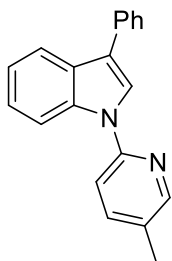
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 72%. ¹H-NMR (*d*₆-asetoni, 400 MHz) δ 3,86 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,94-6,97 (dd, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,41-7,42 (d, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,58-7,61 (dd, 1H), 7,72-7,78 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 8,25-8,29 (m, 2H). ¹³C-NMR (*d*₆-asetoni, 100 Hz) δ 56,63, 57,23, 103,07, 114,27, 116,23, 116,63, 120,85, 125,69, 125,92, 127,82, 129,01, 130,04, 130,46, 132,77, 136,62, 136,79, 147,72, 155,21, 157,16. HRMS (*m/z*): C₂₁H₁₈N₂O₂ laskettu=330,1364, mitattu=330,1378.

419, 1-(5-metoksiipyridiin-2-yyli)-3-fenyyli-1*H*-indoli



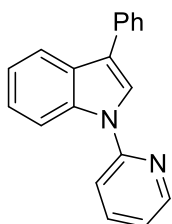
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 100%. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 3,97 (s, 3H), 7,23-7,34 (m, 3H), 7,47-7,51 (t, 2H), 7,60-7,63 (dd, 1H), 7,74-7,79 (m, 3H), 7,94-7,96 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,28-8,31 (m, 2H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 57,24, 115,09, 117,33, 121,01, 121,20, 122,96, 124,69, 125,60, 125,64, 127,91, 129,11, 129,38, 130,43, 136,66, 136,85, 137,76, 147,55, 155,45. HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ laskettu=300,1259, mitattu=300,1256.

420, 1-(5-metyylipyridiin-2-yyli)-3-fenyyli-1H-indoli



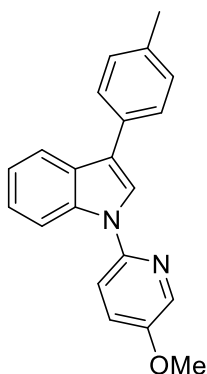
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 43%. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 2,41 (s, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,47-7,51 (t, 2H), 7,72-7,74 (d, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,94-7,96 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43-8,45 (m, 2H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 18,48, 115,76, 121,21, 121,48, 123,16, 124,84, 125,35, 128,02, 129,17, 129,71, 130,44, 131,63, 136,55, 137,74, 140,99, 150,27, 152,09. HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2$ laskettu=284,1310, mitattu=284,1307.

421, 3-fenyyli-1-(pyridiin-2-yyli)-1H-indoli



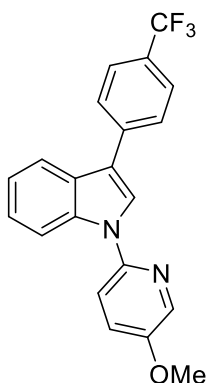
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 27%. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 7,26-7,36 (m, 4H), 7,48-7,52 (t, 2H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,94-7,96 (d, 1H), 7,99-8,04 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,51-8,53 (d, 1H), 8,61-8,62 (m, 1H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 116,06, 121,24, 121,93, 121,98, 123,38, 125,02, 125,23, 128,13, 129,22, 129,91, 130,45, 136,42, 137,77, 140,54, 150,34, 154,24. HRMS (m/z): $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2$ laskettu=270,1154, mitattu=270,1152.

422, 1-(5-metoksiipyridiin-2-yyli)-3-(p-tolyyli)-1H-indoli



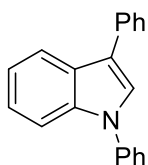
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 70%. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 2,39 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,21-7,31 (m, 4H), 7,60-7,63 (dd, 1H), 7,65-7,67 (d, 2H), 7,73-7,75 (d, 2H), 7,92-7,94 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,28-8,31 (m, 2H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 21,94, 57,23, 115,06, 117,25, 121,02, 121,25, 122,85, 124,61, 125,27, 125,60, 129,03, 129,51, 131,05, 133,71, 136,82, 137,38, 137,71, 147,61, 155,38. HRMS (m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ laskettu=314,1415, mitattu=314,1420.

423, 1-(5-metoksiipyridiin-2-yyli)-3-(4-(trifluorometyyli)fenyyli)-1*H*-indoli



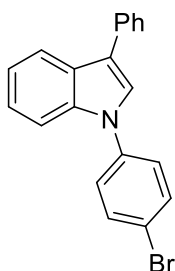
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 91%. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 3,98 (s, 3H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,63-7,66 (dd, 1H), 7,77-7,83 (m, 3H), 8,00-8,04 (t, 3H), 8,23 (s, 1H), 8,28-8,30 (d, 1H), 8,32-8,33 (d, 1H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 57,27, 115,20, 117,68, 119,30, 121,07, 123,38, 124,99, 125,60, 127,00, 127,30, 127,34, 128,88, 129,28, 136,99, 137,90, 140,93, 147,23, 155,73. HRMS (m/z): $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ laskettu=368,1133, mitattu=368,1134.

424, 1,3-difenyyli-1*H*-indoli



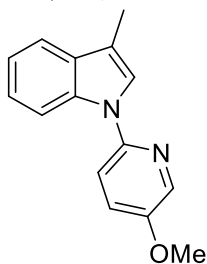
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 90%. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 7,22-7,33 (m, 3H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,61-7,65 (m, 3H), 7,67-7,70 (m, 2H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 112,39, 120,34, 121,52, 122,55, 124,41, 125,93, 127,52, 127,70, 128,34, 128,78, 128,95, 130,43, 131,45, 136,85, 138,30, 141,10. HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}$ laskettu=269,1201, mitattu=269,1204.

425, 1-(4-bromofenyyli)-3-fenyyli-1*H*-indoli



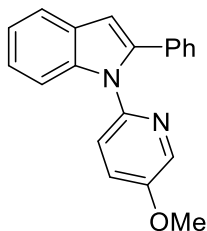
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 98%. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 7,23-7,33 (m, 3H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,63-7,68 (m, 3H), 7,77-7,80 (m, 4H), 7,82 (s, 1H), 7,98-8,00 (m, 1H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 112,35, 120,84, 120,96, 121,62, 122,80, 124,67, 127,32, 127,73, 127,86, 128,94, 129,00, 130,46, 134,47, 136,63, 138,13, 140,37. HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrN}$ laskettu=347,0306, mitattu=347,0315.

426, 1-(5-methoxypyridiin-2-yyli)-3-metyyli-1H-indoli



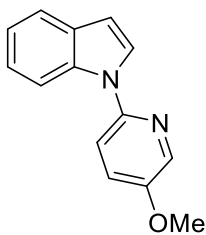
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 56%. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 2,34-2,35 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,53-7,61 (m, 4H), 8,21-8,25 (m, 2H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 10,41, 57,18, 101,65, 114,72, 114,97, 116,28, 120,33, 121,89, 124,26, 125,26, 125,61, 132,21, 136,58, 137,10, 148,00, 154,83. HRMS (m/z): $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ laskettu=238,1103, mitattu=238,1114.

427, 1-(5-metoksiipyridiin-2-yyli)-2-fenyyli-1H-indoli



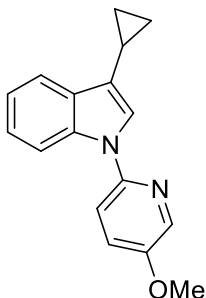
Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 21%. ^1H -NMR (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 3,94 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,05-7,07 (d, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 5H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 1H), 8,29 (d, 1H). ^{13}C -NMR (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 57,15, 105,57, 112,82, 122,03, 122,44, 124,05, 124,32, 124,38, 129,02, 129,94, 130,17, 134,50, 137,84, 156,57. HRMS (m/z): $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ laskettu=300,1259, mitattu=300,1264.

428, 1-(5-metoksiipyridiin-2-yyli)-1H-indoli



Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 54%. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 3,96 (s, 3H), 6,68-6,69 (d, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,57-7,66 (m, 3H), 7,80-7,81 (d, 1H), 8,18-8,20 (d, 1H), 8,27-8,28 (d, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 57,21, 105,05, 114,57, 117,00, 122,32, 124,16, 125,58, 127,93, 136,81. HRMS (m/z): $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ laskettu=224,0947, mitattu=224,0945.

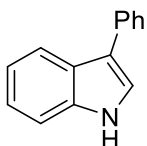
429, 3-syklopropyyli-1-(5-metoksipyridiin-2-yyli)-1H-indoli



Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. NMR-saanto: 54%. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -asetoni, 400 MHz) δ 0,69-0,72 (m, 2H), 0,91-0,95 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,71-7,73 (d, 1H), 8,21-8,24 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -asetoni, 100 Hz) δ 7,41, 7,53, 57,18, 114,88, 116,41, 120,55, 121,97, 122,66, 123,54, 124,42, 125,58, 132,09, 136,55, 137,22, 147,97, 154,87. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 0,70-0,73 (m, 2H), 0,91-0,95 (m, 2H), 1,95-2,02 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 7,18-7,29 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 3H), 7,76-7,78 (d, 1H), 7,97-7,99 (d, 1H), 8,23 (d, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 Hz) δ 6,17, 6,26, 56,20, 112,24, 115,49, 119,53, 120,57, 121,42, 122,51, 123,16, 124,11, 130,60, 135,29, 135,53, 146,21, 153,20. HRMS (m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ laskettu=264,1259, mitattu=264,1262.

Tehtiin myös toinen synteesi argonin alla ilman hiiltä. NMR-saanto: 0 %.

35, 3-fenyli-1H-indoli, pyridiinin irrotus



Puhdistettu synteesituote **421**, laitettiin paineenkestävään vialiin kuivaan DMSO:n (0,3 ml). Vialiin lisättiin myös 24 μl NaOMe-liuosta (5M MeOH:ssa, 2,7 ekv). Lopullinen konsentraatio oli 0,14 M.

Reaktion annettiin käydä argonin alla 20 h, 120 °C:ssa. 20 h jälkeen vialin annettiin jäähtyä huoneenlämpöön, jonka jälkeen reaktioseosta laimennettiin (ja ylimääräinen NaOMe neutraloitiin) lisäämällä 10 ml H₂O. Seuraavaksi tehtiin uutot: 3x10ml EtOAc. Orgaaniset faasit yhdistettiin ja kuivattiin Na₂SO₄:lla, jonka jälkeen liuottimet haihdutettiin. Vain **35** havaittiin. NMR-saanto: 80%. ¹H-NMR (CDCl₃+TMS, 400 MHz) δ 7,18-7,31 (m, 3H), 7,38-7,39 (d, 1H), 7,38-7,47 (m, 3H), 7,67-7,69 (d, 2H), 7,94-7,96 (d, 1H), 8,24 (br, s, 1H). ¹H-NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 7,07-7,24 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,68-7,70 (m, 3H), 7,85-7,87 (d, 1H), 11,35 (s, 1H). ¹³C-NMR (d₆-DMSO, 100 Hz) δ 112,88, 116,58, 119,89, 120,51, 122,32, 124,33, 125,87, 126,16, 127,40, 129,68, 136,79, 137,81.

¹H-NMR-spektri (d₆-DMSO) vastaa kirjallisuutta.[79]

DABCO-koe

Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. Reaktioseokseen lisättiin alussa hiilen ja lähtöaineen lisäksi 2 ekv DABCO:a. NMR-saanto: 24 %.

Lyhyempi reaktioaika

Synteesi tehtiin menetelmän E mukaisesti. Reaktioaika 5 h. NMR-saanto: 88 %.

Metoksipyridiinin irrotus NaOMe:lla

Synteesi tehtiin kuten pyridiinin irrotus. Kevyemmät olosuhteet: 3,4 ekv NaOMe:a, 0,06 M, 20h, **419** päätuote. Kovemmat olosuhteet: 10 ekv NaOMe:a, 0,14 M, **35** päätuote. GC-MS-kromatogrammeista massat 300 (**419**) ja 193 (**35**).

Metoksipyridiinin irrotus metyloimalla

Painetta kestäväään vialiin laitettiin synteesituote **419** (25 mg), MeI 55 µl (2 ekv) ja 1,265 ml asetonitriliä (0,067 M). Seosta sekoitettiin 80 °C:ssa 24 tunnin ajan argonin alla. Liuottimet haihdutettiin ja kolviin laitettiin 750 µl EtOH, 750 µl 5M NaOH(aq)-liuosta ja 250 µl tislattua vettä (45 ekv NaOH, konsentraatio 0,05 M). Liuosta sekoitettiin 80 °C:ssa, 6 tunnin ajan argonin alla. Kuuden tunnin jälkeen uutot 3x3ml EtOAc, jonka jälkeen orgaaniset faasit yhdistettiin ja pestiin 1x10ml briniä. Orgaaninen faasi kuivattiin Na₂SO₄:lla. Haluttua tuotetta **35** ei havaittu lainkaan orgaanisessa faasissa.

Viitteet

- [1] G.W. Gribble. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1:1045–1075, 2000.
- [2] Y. Murakami T. Watanabe T. Hagiwara Y. Akiyama H. Ishii. *Chem. Pharm. Bull.*, 43:1281, 1995.
- [3] Y. Nishiyama R. Maema K. Ohno M. Hirose N. Sonoda. *Tetrahedron Lett.*, 40:5717, 1999.
- [4] D. Hands B. Bishop M. Cameron J.S. Edwards I.F. Cottrell S.H.B. Wright. *Synthesis*, page 877, 1996.
- [5] Y. Aoyagi T. Mizusaki A. Ohta. *Tetrahedron Lett.*, 37:9203, 1996.
- [6] C.I. Clark J.M White D.P. Kelly R.F. Martin P. Lobachevsky. *Aust. J. Chem.*, 51:243, 1998.
- [7] J.S. Santos Neto G. Zeni. *Org. Chem. Front.*, 7:155–210, 2020.
- [8] A. Lerchen S. Vásquez-Céspedes F. Glorius. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 55:3208–3211, 2016.
- [9] Z. Shen X. Lu. *Adv. Synth. Catal.*, 351:3107–3112, 2009.
- [10] Z. Li L. Hong R. Liu J. Shen X. Zhou. *Tetrahedron Lett.*, 52:1343–1347, 2011.
- [11] J. Gao Y. Shao J. Zhu J. Zhu H. Mao X. Wang X. Lv. *J. Org. Chem.*, 79:9000–9008, 2014.
- [12] P. Li L. Wang M. Wang F. You. *Eur. J. Org. Chem.*, pages 5946–5951, 2008.
- [13] K. Majumdar S. Samanta B. Chattopadhyay. *Tetrahedron Lett.*, 49:7213–7216, 2008.
- [14] A. Speranca B. Godoi P. H. Menezes G. Zeni. *Synlett*, pages 1125–1132, 2013.
- [15] N. Ototake Y. Morimoto A. Mokuya H. Fukaya Y. Shida O. Kitawaga. *Chem. – Eur. J.*, 16:6752–6755, 2010.
- [16] Z. Shi C. Zhang S. Li D. Pan S. Ding Y. Cui N. Jiao. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 48:4572–4576, 2009.
- [17] B. Trost A. McClory. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 46:2074, 2007.
- [18] G. Zhang H. Yu G. Qin H. Huang. *Chem. Commun.*, 50:4331–4334, 2014.
- [19] R. Yang J.-T. Yu S. Sun Q. Zheng J. Cheng. *Tetrahedron Lett.*, 58:445–448, 2017.
- [20] Z.-Y. Gu C.-G. Liu S.-Y. Wang S.-J. Ji. *Org. Lett.*, 18:2379–2382, 2016.
- [21] J. Ghorai A. C. S. Reddy P. Anbarasan. *Chem. European J.*, 22:16042–16046, 2016.

- [22] J. Ghorai A. C. S. Reddy P. Anbarasan. *Chem. Asian J.*, 13:2499–2504, 2018.
- [23] K. Namba Y. Nakagawa H. Yamamoto H. Imagawa M. Nishizawa. *Synlett*, 11:1719–1723, 2008.
- [24] S. W. Youn S. R. Lee Y. A. Kim D. Y. Kang M. J. Jang. *ChemistrySelect*, 1:5749–5757, 2016.
- [25] S. W. Youn T. Y. Ko Y. H. Jang. *Angew. Chem.*, 129:6736–6740, 2017.
- [26] J. Ferguson F. Zeng N. Alwis H. Alper. *Org. Lett.*, 15(8):1998–2001, 2013.
- [27] B. Cendón N. Casanova C. Comanescu R. García-Fandiño A. Seoane M. Gulías J. L. Mascareñas. *Org. Lett.*, 19:1674–1677, 2017.
- [28] L. Wu Y. Meng J. Ferguson L. Wang F. Zeng. *J. Org. Chem.*, 82:4121–4128, 2017.
- [29] S. Zhang K. Li Z. Cao F. Zeng H. Qiao. *J. Org. Chem.*, 84:10843–10851, 2019.
- [30] K. Okuma J. Seto. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 186(5–6):1014–1020, 2010.
- [31] M. Wu R. Yan. *Synlett*, 28:729–733, 2017.
- [32] A. Andries-Ulmer C. Brunner J. Rehbein T. Gulder. *J. Am. Chem. Soc.*, 140:13034–13041, 2018.
- [33] C.-Y. Zhao K. Li Y. Pang J.-Q. Li C. Lui G.-F. Su D.-L. Mo. *Adv. Synth. Catal.*, 360:1919–1925, 2018.
- [34] Y.-H. Wang C. Zhang H.-D. Xia, Y.-D. Zhang. *Org. Lett.*, 20:4052–4056, 2018.
- [35] Y.-L. Li J. Li A.-L. Ma Y.-N. Huang J. Deng. *J. Org. Chem.*, 80:3841–3851, 2015.
- [36] K. Hu Y. Zhang Z. Zhou Y. Yang Z. Zha Z. Wang. *Org. Lett.*, 22:5773–5777, 2020.
- [37] H.M. Zhang Z.-H. Gao L. Yi S. Ye. *Chem. Asian J.*, 11:2671–2674, 2016.
- [38] K. C. Nicolaou A. Krasovskiy V. É. Trépanier D. Y.-K. Chen. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47:4217–4220, 2008.
- [39] K. C. Nicolaou A. Krasovskiy U. Majumder V. É. Trépanier D. Y.-K. Chen. *J. Am. Chem. Soc.*, 131:3690–3699, 2009.
- [40] D. K. Whelligan D. W. Thomson D. Taylor S. Hoelder. *J. Org. Chem.*, 75(1):11–15, 2010.
- [41] X. Zhang Y.-Q. Wang A. L. Alduma U. Arif S. H X.-C. Wang Z.-J. Quan. *Asian J. Org. Chem.*, 9:588–592, 2020.

- [42] K. Okuma T. Yasuda I. Takeshita K. Shioji Y. Yokomori. *Tetrahedron*, 63:8250–8254, 2007.
- [43] X.-P. Xu S.-J. Ji W.-B. Cao. *Adv. Synth. Catal.*, 361:1771–1776, 2019.
- [44] A. M. Kearney C. D. Vanderwal. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45:7803–7806, 2006.
- [45] H. Miyauchi S. Chiba K. Fukamizu K. Ando K. Narasaka. *Tetrahedron*, 63:5940–5953, 2007.
- [46] J. Masnovi E. G. Samsel R. M. Bullock. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, pages 1044–1045, 1989.
- [47] R. Hollis L. Hughes V.W. Bowry K.U. Ingold. *J. Org. Chem.*, 57:4284–4287, 1992.
- [48] M. Newcomb. *Tetrahedron*, 49(6):1151–1176, 1993.
- [49] S. Maity N. Zheng. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51:9562–9566, 2012.
- [50] G. Jiang J. Chen J.-S. Huang C.-M. Che. *Org. Lett.*, 11(20):4568–4571, 2009.
- [51] T. W. Liwosz S. R. Chemler. *Chem. Eur. J.*, 19:12771–12777, 2013.
- [52] S. Laha R.G. Luthy. *Environ. Sci. Technol.*, 24:363–373, 1990.
- [53] M. C. Paderes L. Belding B. Fanovic T. Dudding J. Keister S. R. Chemler. *Chem. Eur. J.*, 18:1711–1726, 2012.
- [54] Y. H. Jang S. W. Youn. *Org. Lett.*, 16:3720–3723, 2014.
- [55] T. W. Liwosz S. R. Chemler. *Synlett*, 26:335–339, 2015.
- [56] S. W. Youn T. Y. Ko M. J. Jang S. S. Jang. *Adv. Synth. Catal.*, 357:227–234, 2015.
- [57] R. Yu D. Li F. Zeng. *J. Org. Chem.*, 83:323–329, 2018.
- [58] M. Wang Y. Li Q.-A. Wu S. Luo Y. Li. *Synthesis*, 51:3085–3090, 2019.
- [59] T. Fujita K. Ide T. C. Jenkins T. Nojima J. Ichikawa. *Asian J. Org. Chem.*, 8:637–640, 2019.
- [60] S. S. Jang S. W. Youn. *Org. Biomol. Chem.*, 14:2200–2204, 2016.
- [61] L. Navarro G. Rosell S. Sánchez N. Boixareu K. Pors R. Pouplana J.M. Campanera M.D. Pujol. *Bioorg. Med. Chem.*, 26:4113–4126, 2018.
- [62] S. Motsch C. Schütz P.H. Huy. *Eur. J. Org. Chem.*, pages 4541–4547, 2018.
- [63] S. Yi M. Li W. Mo X. Hu B. Hu N. Sun L. Jin Z. Shen. *Tetrahedron Lett.*, 57:1912–1916, 2016.
- [64] G. Tocco M. Begala F. Esposito P. Caboni V. Cannas E. Tramontano. *Tetrahedron*

Lett., 54:6237–6241, 2013.

[65] Z. Zhang Z. Hu Z. Yu P. Lei H. Chi Y. Wang R. He. *Tetrahedron Lett.*, 48:2415–2419, 2007.

[66] R. Cano M. Yus D.J. Ramón. *Tetrahedron Lett.*, 54:3394–3397, 2013.

[67] M. Westermaier H. Mayr. *Org. Lett.*, 8(21):4791–4794, 2006.

[68] S.-J. Chen G.-P. Lu C. Cai. *RSC Adv.*, 5:70329–70332, 2015.

[69] Z. Liu Z. Yang X. Yu H. Zhang B. Yu Y. Zhao Z. Liu. *Org. Lett.*, 19:5228–5231, 2017.

[70] Malinen K., Pro Gradu 2019, Helsingin yliopisto

[71] A. Chatupheeraphat, M. Rueping, M. Magre. *Org. Lett.*, 21:9153-9157, 2019

[72] H.-D. Xia, Y.-D. Zhang, Y.-H. Wang, C. Zhang. *Org. Lett.*, 20:4052-4056, 2018

[73] B. P. Fors, P. Krattiger, E. Strieter, S. L. Buchwald. *Org. Lett.*, 10(16):3505-3508, 2008

[74] D. S. Surry, S. L. Buchwald. *Chem. Sci.*, 2:27-50, 2011

[75] B. T. Ingoglia, C. C. Wagen, S. L. Buchwald. *Tetrahedron*, 75:4199-4211, 2019

[76] R. Zhang, Y. Zhao, G. Li, D. Yang, Z. Ni. *RSC Adv.*, 6:9037-9048, 2016

[77] L. Shi, B. Wang. *Org. Lett.*, 18:2820-2823, 2016

[78] H. G. Roth, N. A. Romero, D. A. Nicewicz. *Synlett*, 27:714-723, 2016

[79] L. Joucla, N. Batail, L. Djakovitch. *Adv. Synth. Catal.*, 352:2929-2936, 2010

Liitteet

Liite 1: Laskettuja hapetuspotentiaaleja

Liite 2: GC-MS-kromatogrammit

Liite 3: NMR-spektrit ja HRMS-spektrit

Liite 1

Taulukko 2: Lasketut hapetuspotentiaalit

<u>yhdiste</u>	<u>hapetuspotentiaali asetonitrili/anisoli</u>	<u>konversio</u>	<u>saanto (431)</u>
434	0,390 / 0,844	25	0
435	0,313 / -	45	4
436	0,260 / -	37	11
437	0,283 / -	48	7
438	0,270 / -	60	0
439	0,981 / -	27	4
440	0,345 / -	100	0
441	0,392 / 0,791	96	74
442	0,365 / -	100	67
443	0,257 / -	97	80
444	0,313 / -	100	80
445	0,181 / 0,560	100	80
446	0,400 / 0,805	100	51
415	0,272 / 0,613	31	9
418	- / 0,471	100	72
419	- / 0,741	100	100
421	- / 1,032	28	27
424	- / 0,825	100	90
425	- / 0,945	100	98
61	- / 0,554	100	81

Liite 2

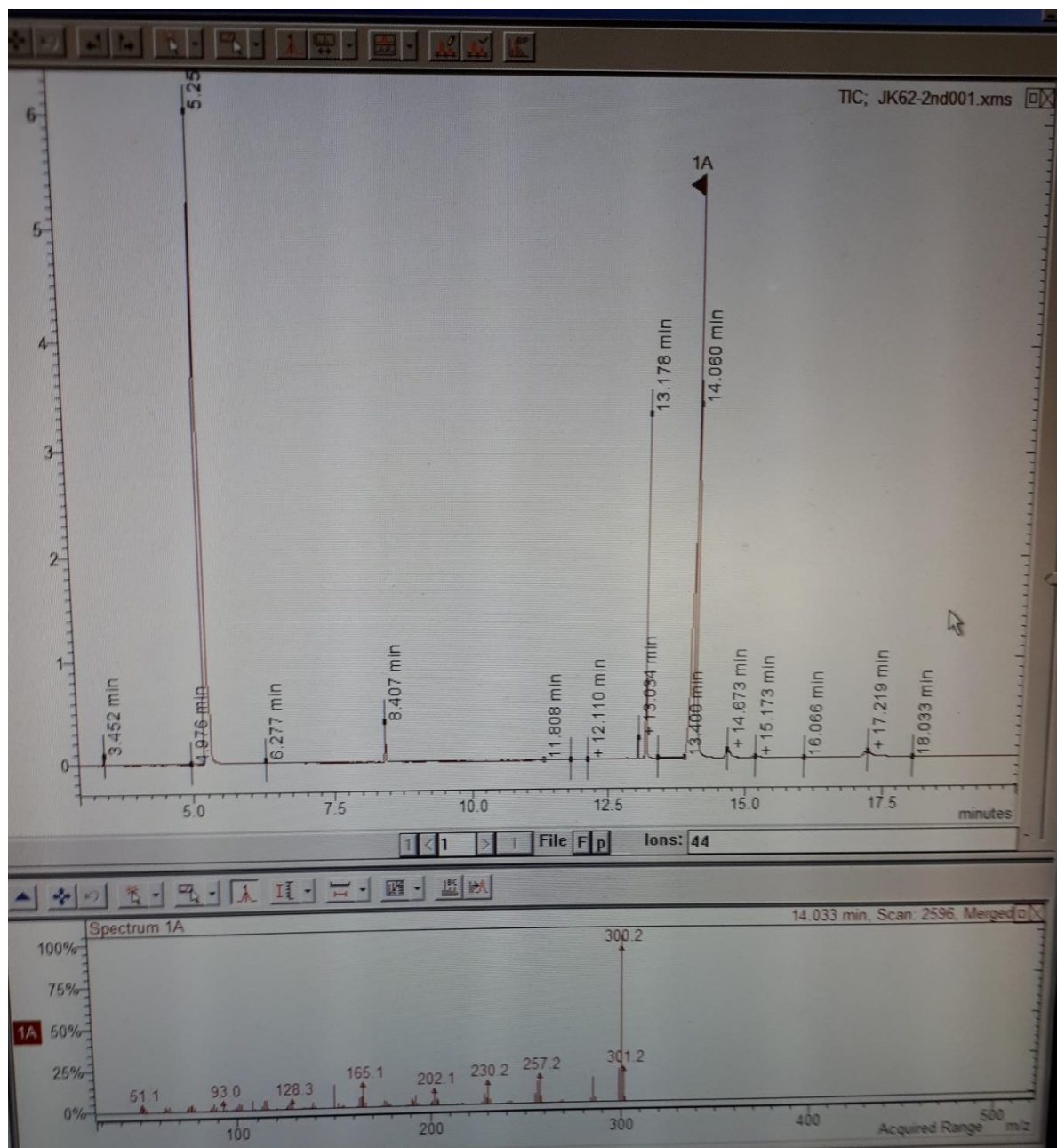
Metoksyipyridiinin irrotus, kaavio 56b.

Ensimmäiset kaksi kromatogrammia GC-MS-mittauksista:

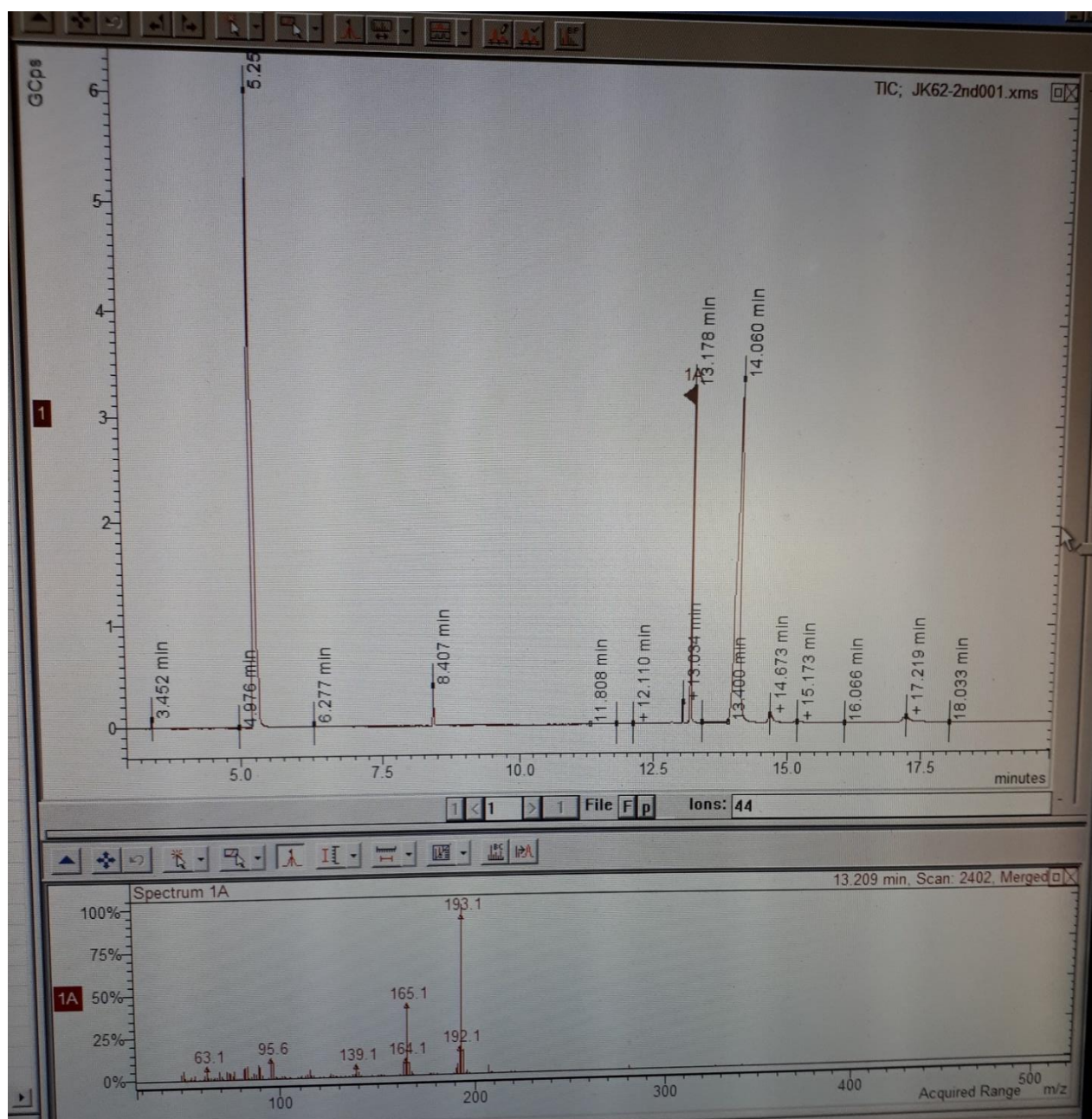
3,4 ekv NaOMe, 0,06 M kuiva DMSO, Ar, 24 h, 120 °C

Kaksi jälkimmäistä kromatogrammia GC-MS-mittauksista:

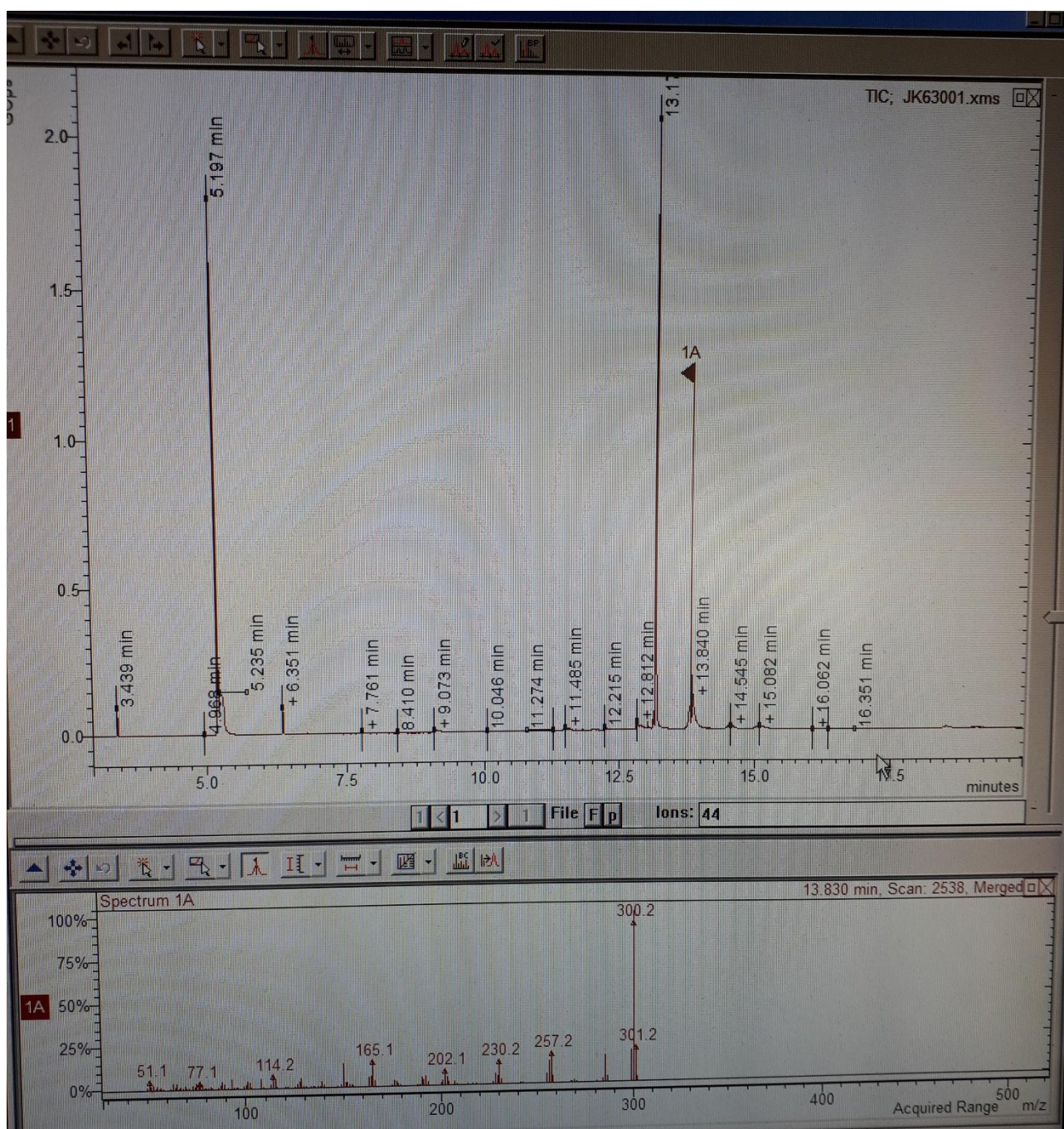
10 ekv NaOMe, 0,14 M kuiva DMSO, Ar, 72 h, 120 °C



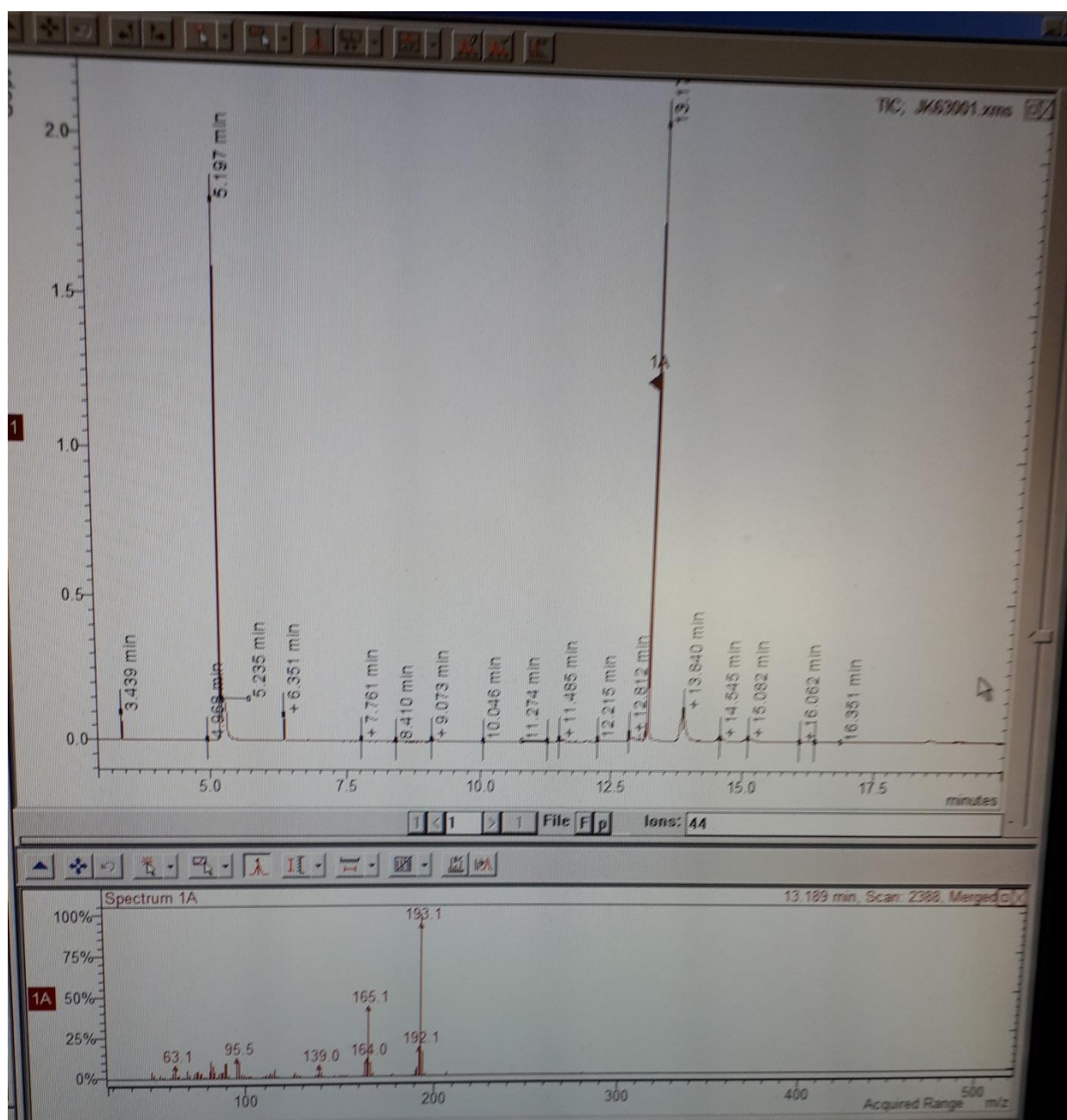
3,4 ekv NaOMe, 0,06 M kuiva DMSO, Ar, 24 h, 120 °C



3,4 ekv NaOMe, 0,06 M kuiva DMSO, Ar, 24 h, 120 °C



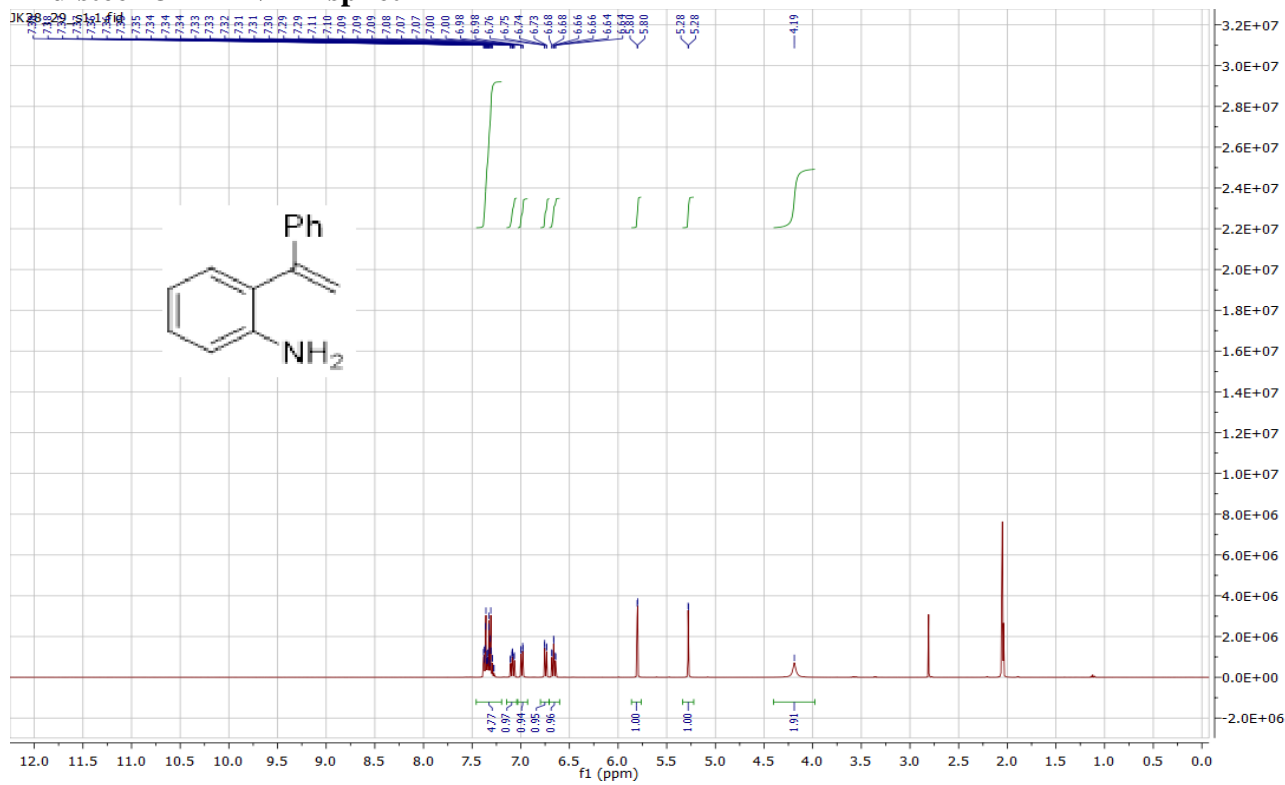
10 ekv NaOMe, 0,14 M kuiva DMSO, Ar, 72 h, 120 °C



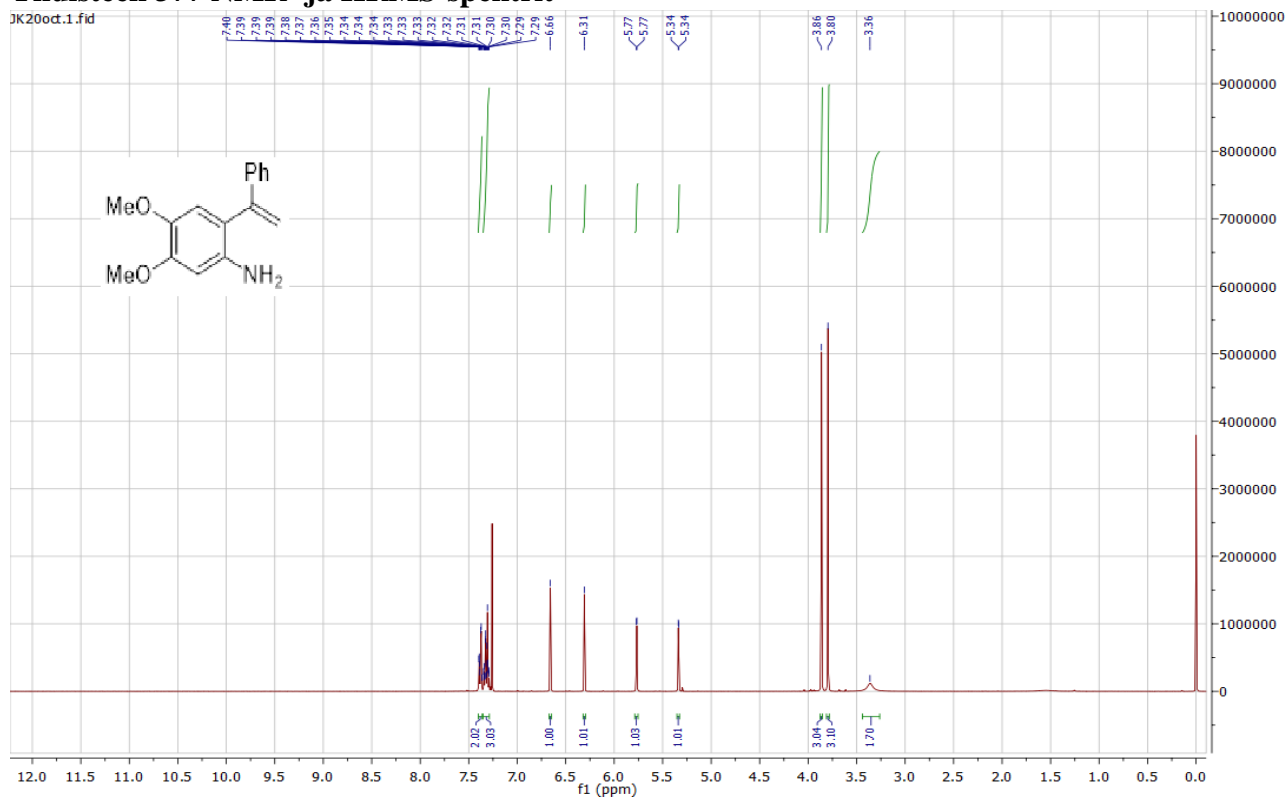
10 ekv NaOMe, 0,14 M kuiva DMSO, Ar, 72 h, 120 °C

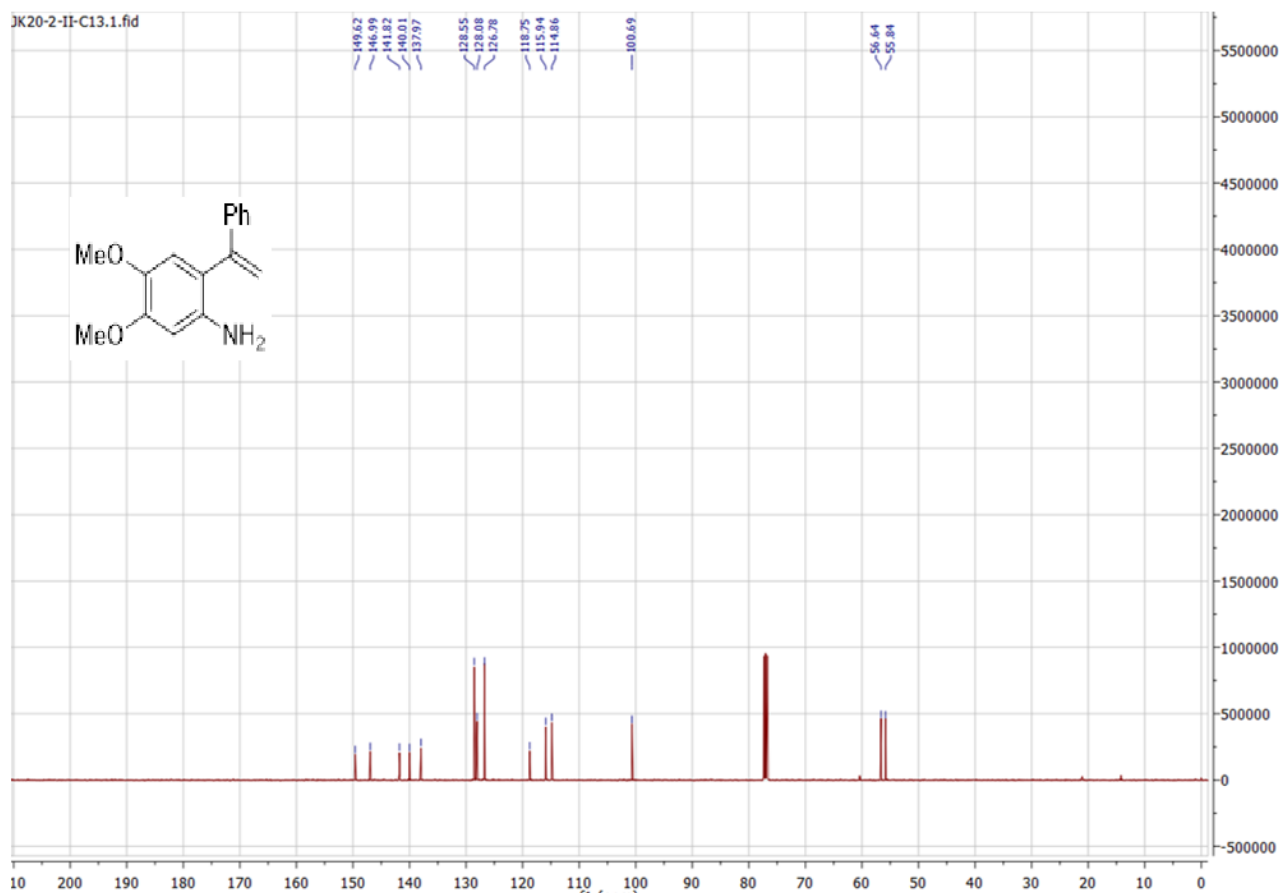
Liite 3

Yhdisteen 34 ^1H -NMR-spektri



Yhdisteen 377 NMR- ja HRMS-spektrit





[Mass Spectrum]

Data : jk20001 Date : 25-Nov-2020 14:13

Sample : jk20

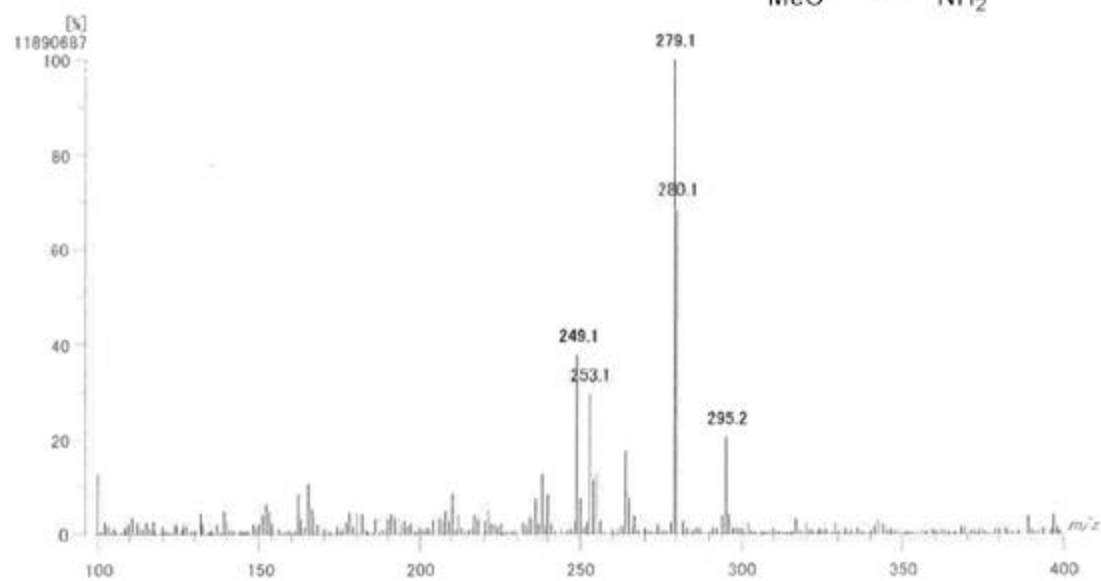
Note :

RT : 0.64 min Scan# : 20

Elements : C 24/0, H 49/0, N 1/0, O 2/0

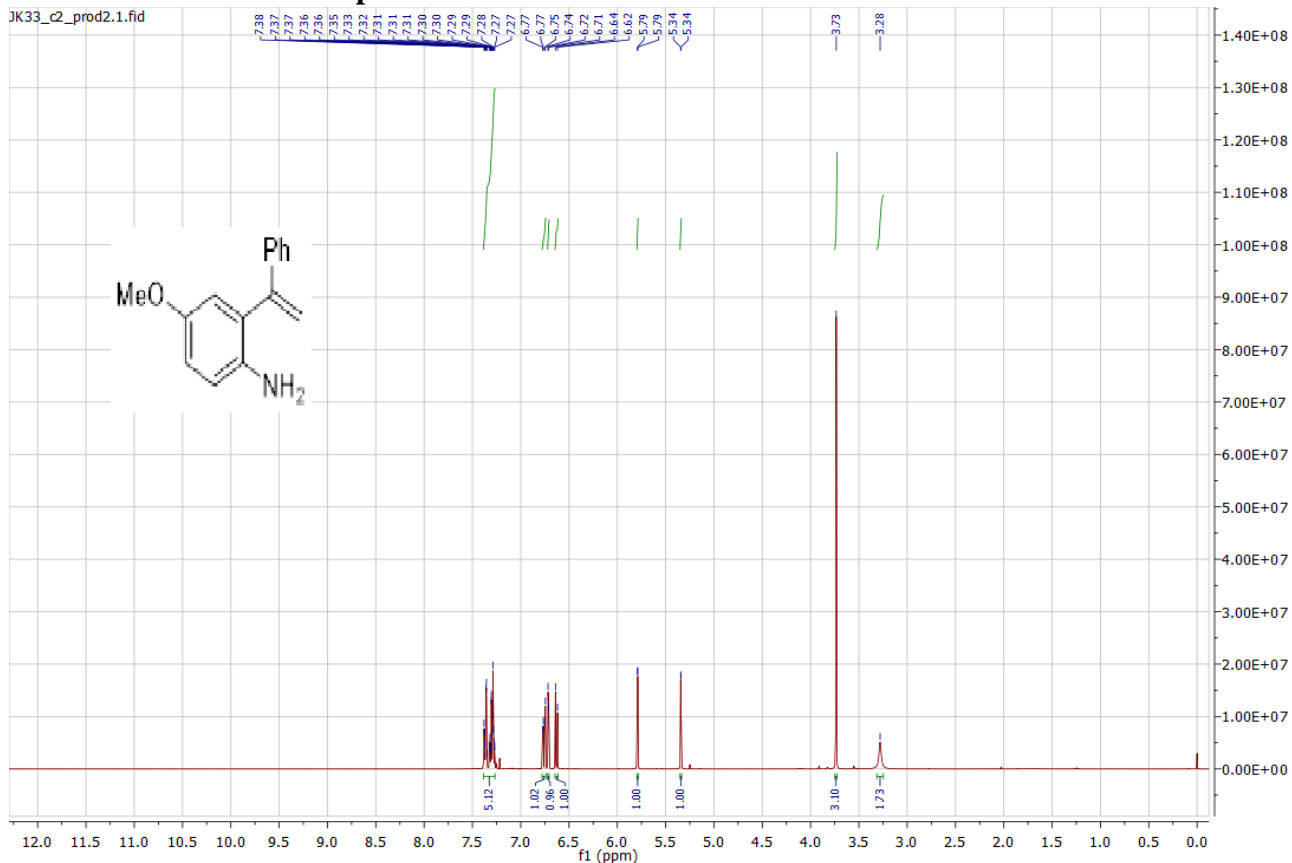
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 9.0

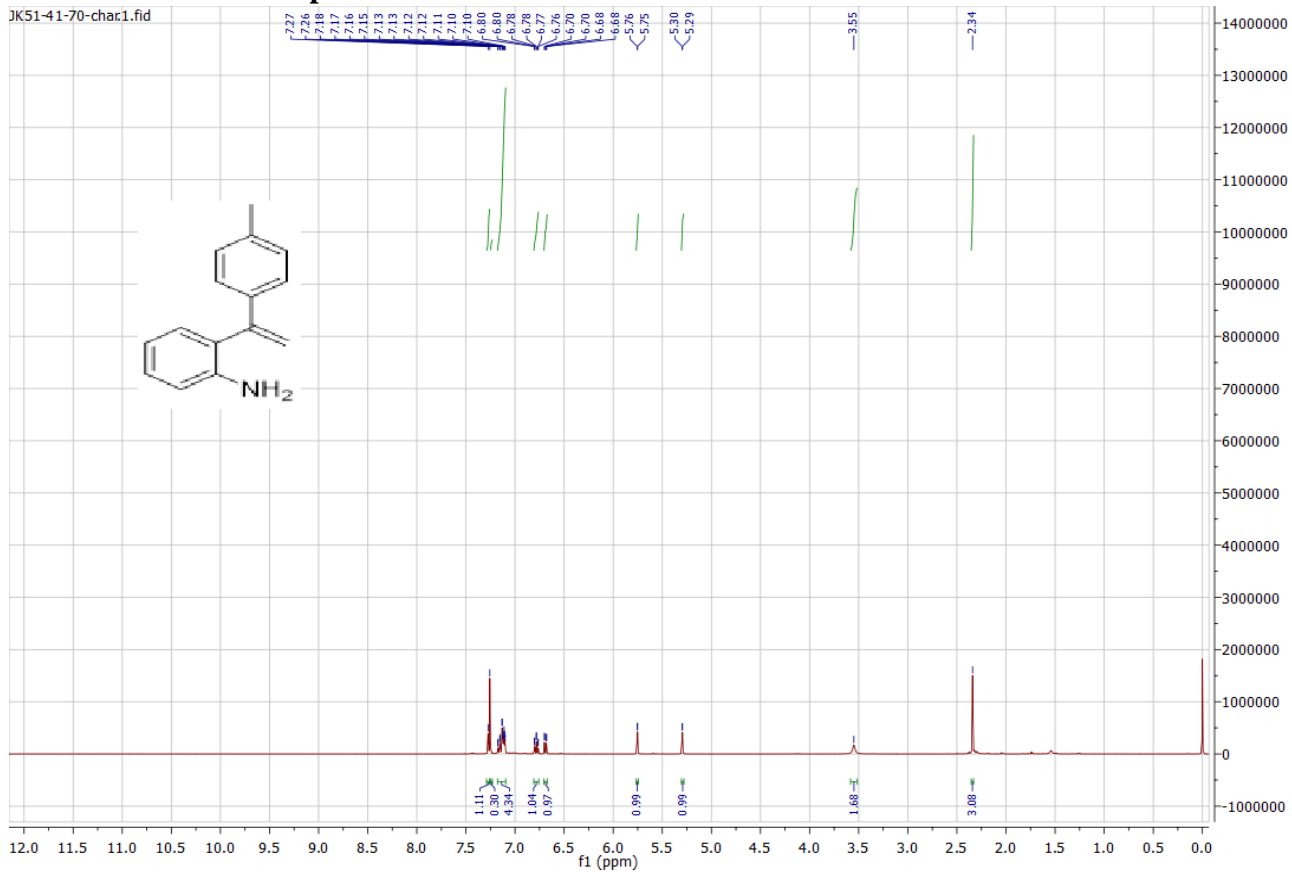


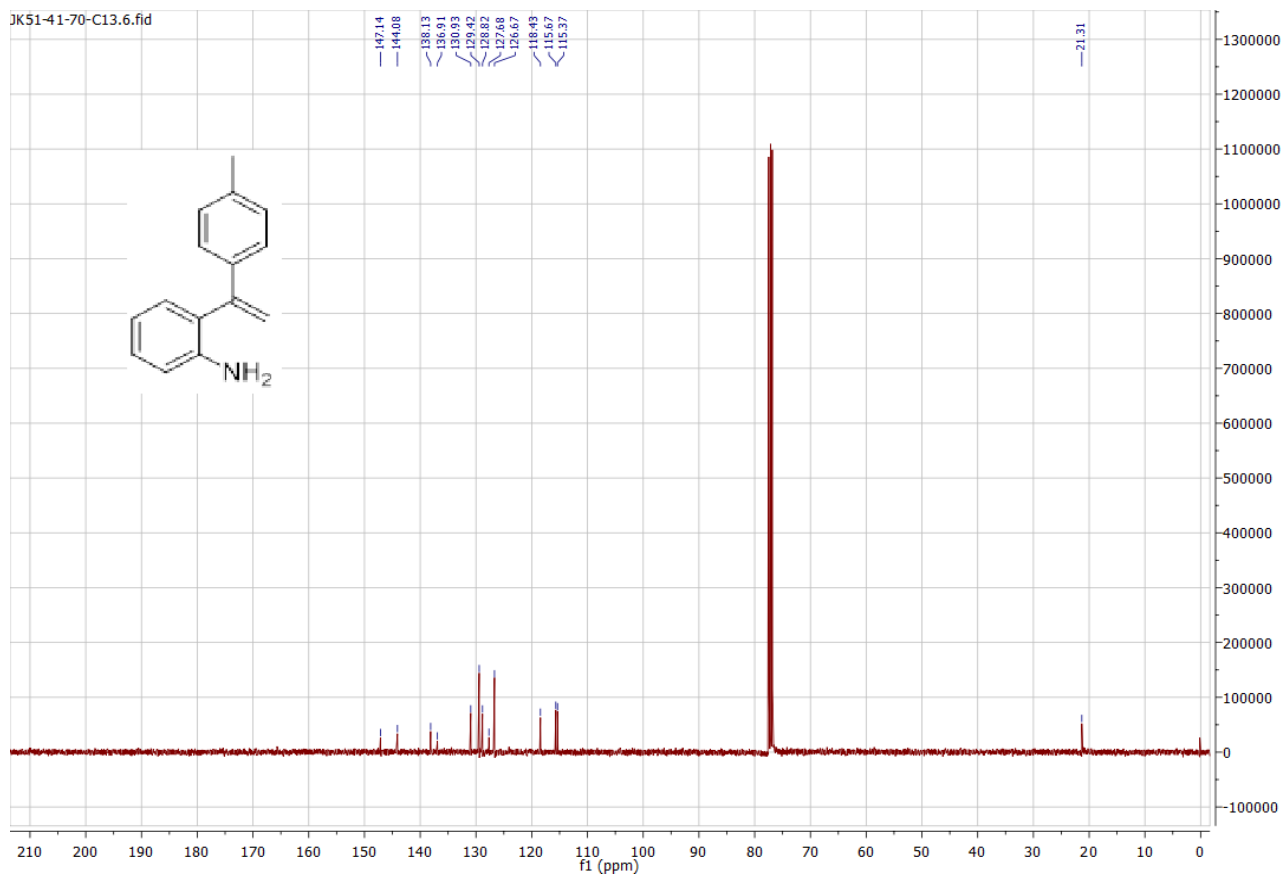
Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 255.1248	12.98	-4.4 / -1.1	9.0 C16 H17 N O2

Yhdisteen 378 ^1H -NMR-spektri

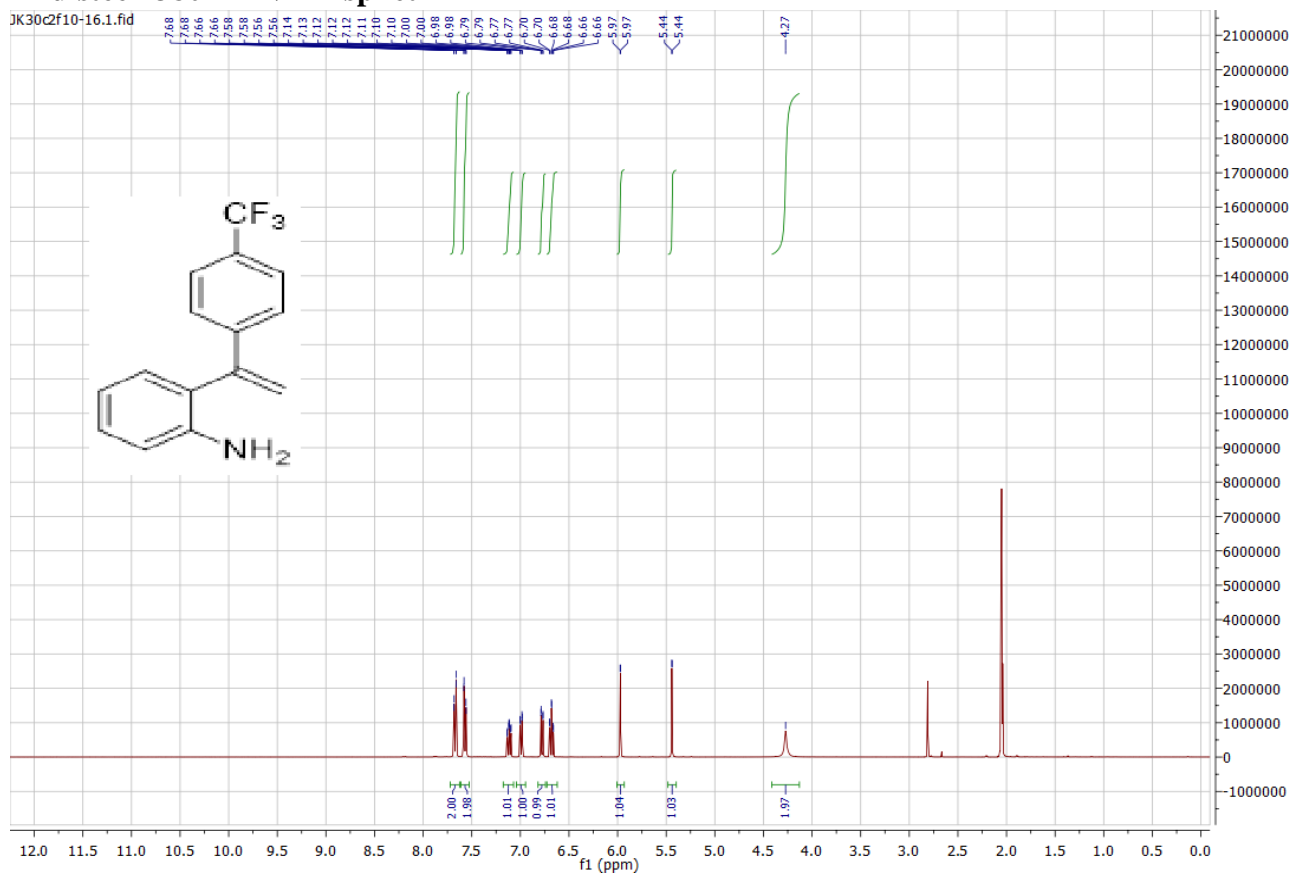


Yhdisteen 379 NMR-spektrit



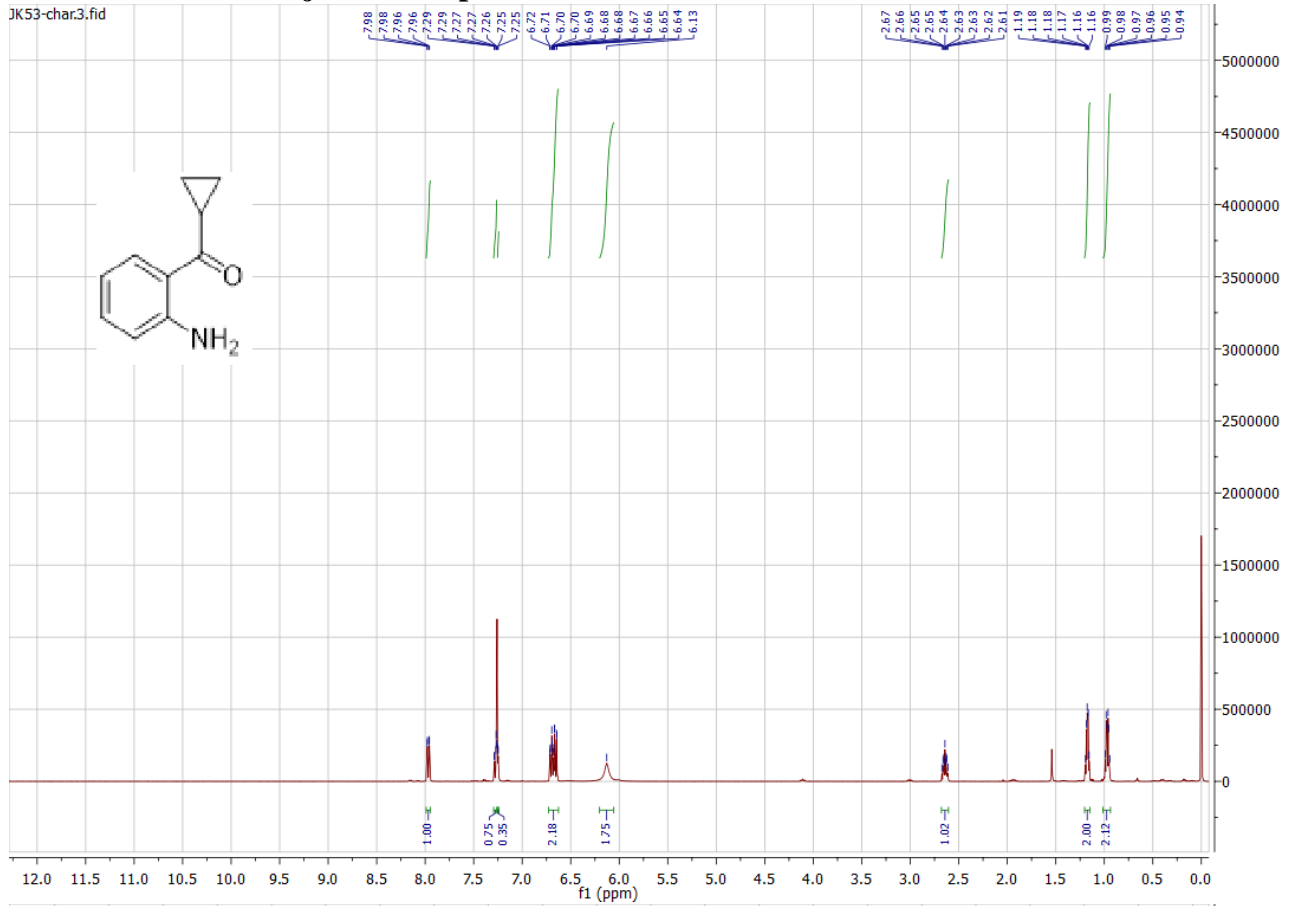


Yhdisteen 380 ¹H-NMR-spektri

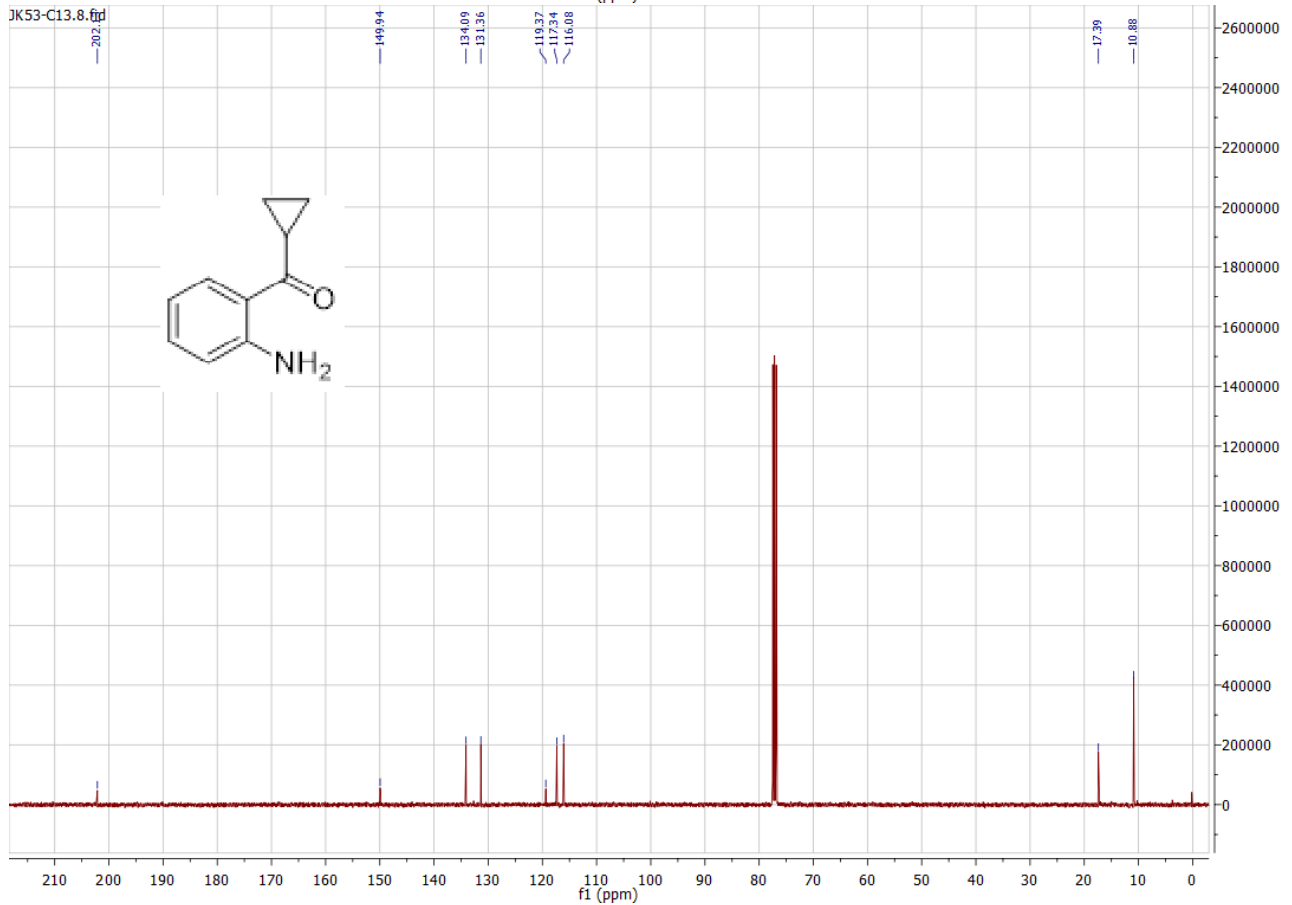


Yhdisteen 385 NMR- ja HRMS-spektrit

JK53-char3.fid



JK53-C13.8.fid



[Mass Spectrum]

Data : jk53001 Date : 25-Nov-2020 11:43

Sample : jk53

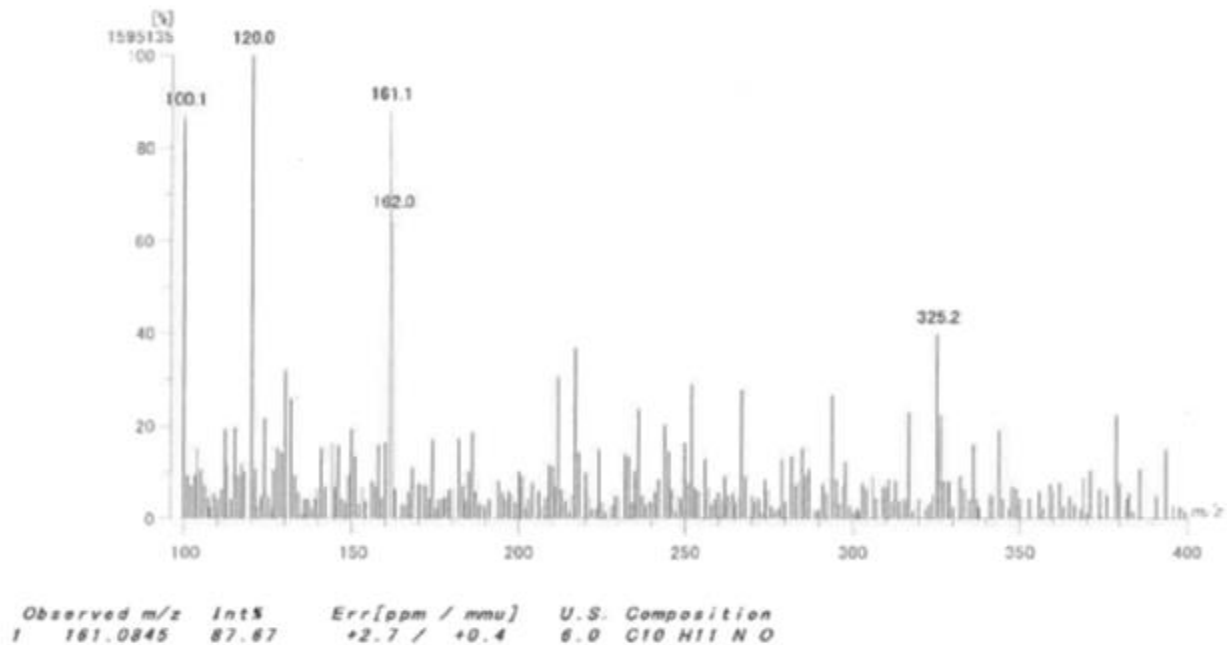
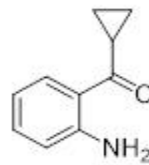
Note :

RT : 0.30 min Scan# : 10

Elements : C 24/0, H 49/0, N 1/0, O 1/0

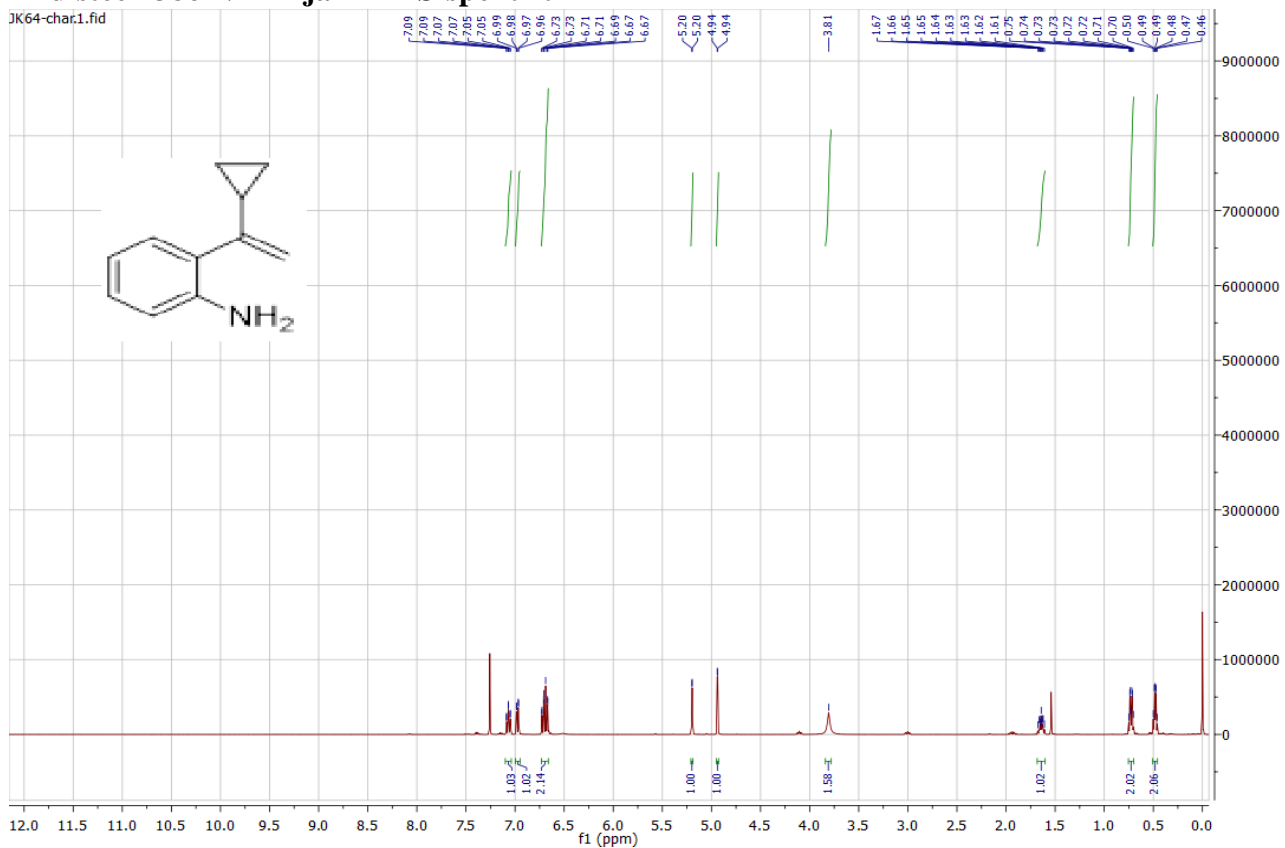
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

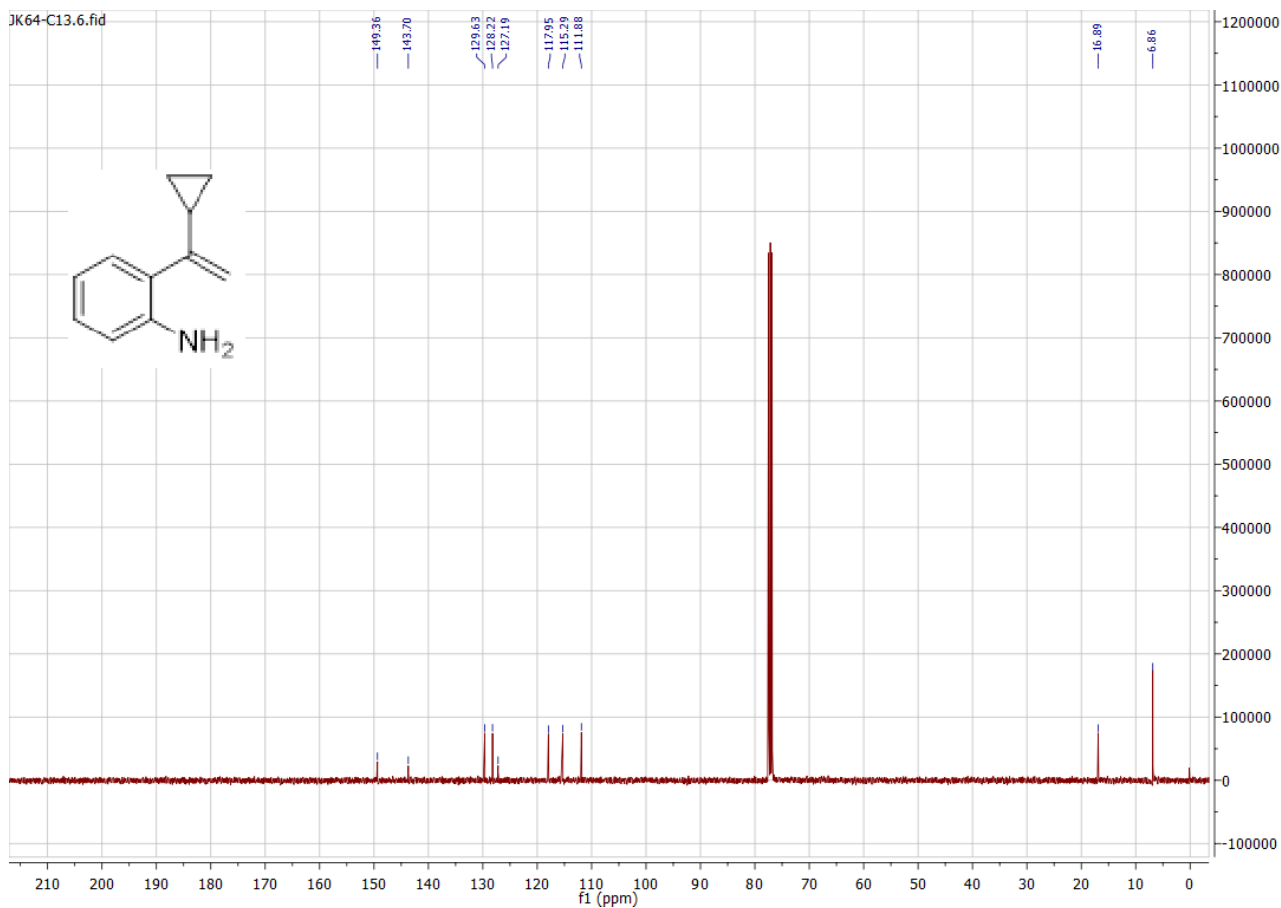
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 6.0



Yhdisteen 386 NMR- ja HRMS-spektrit

JK64-char1.fid





[Mass Spectrum]

Data : jk64002 Date : 25-Nov-2020 11:25

Sample : jk64

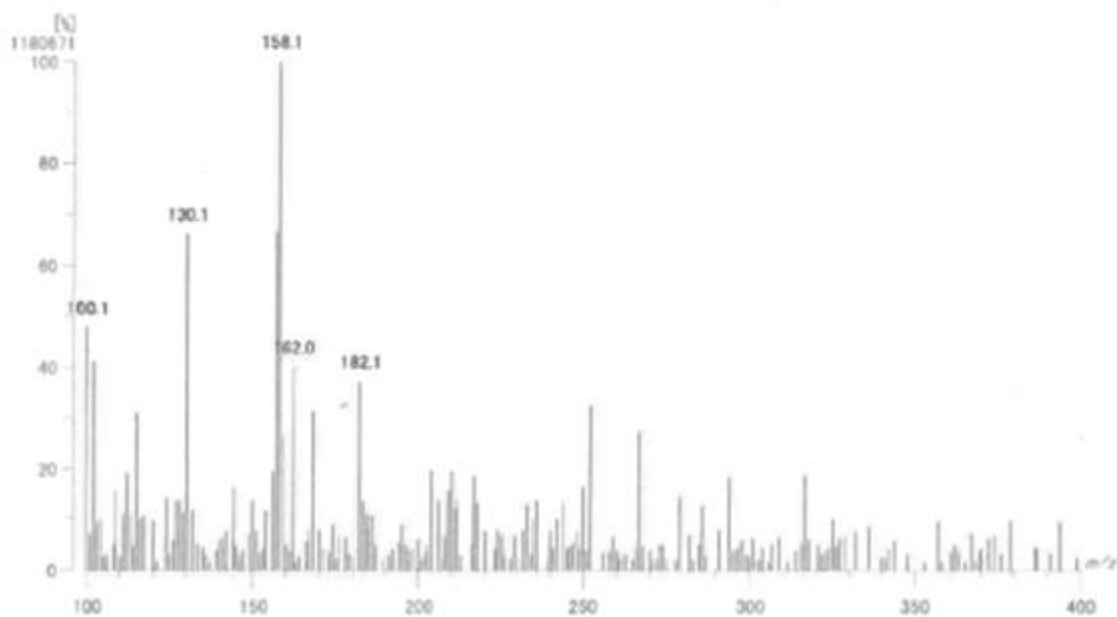
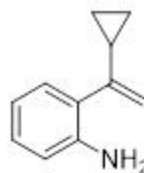
Note :

RT : 0.84 min Scan# : 26

Elements : C 24/0, H 48/0, N 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

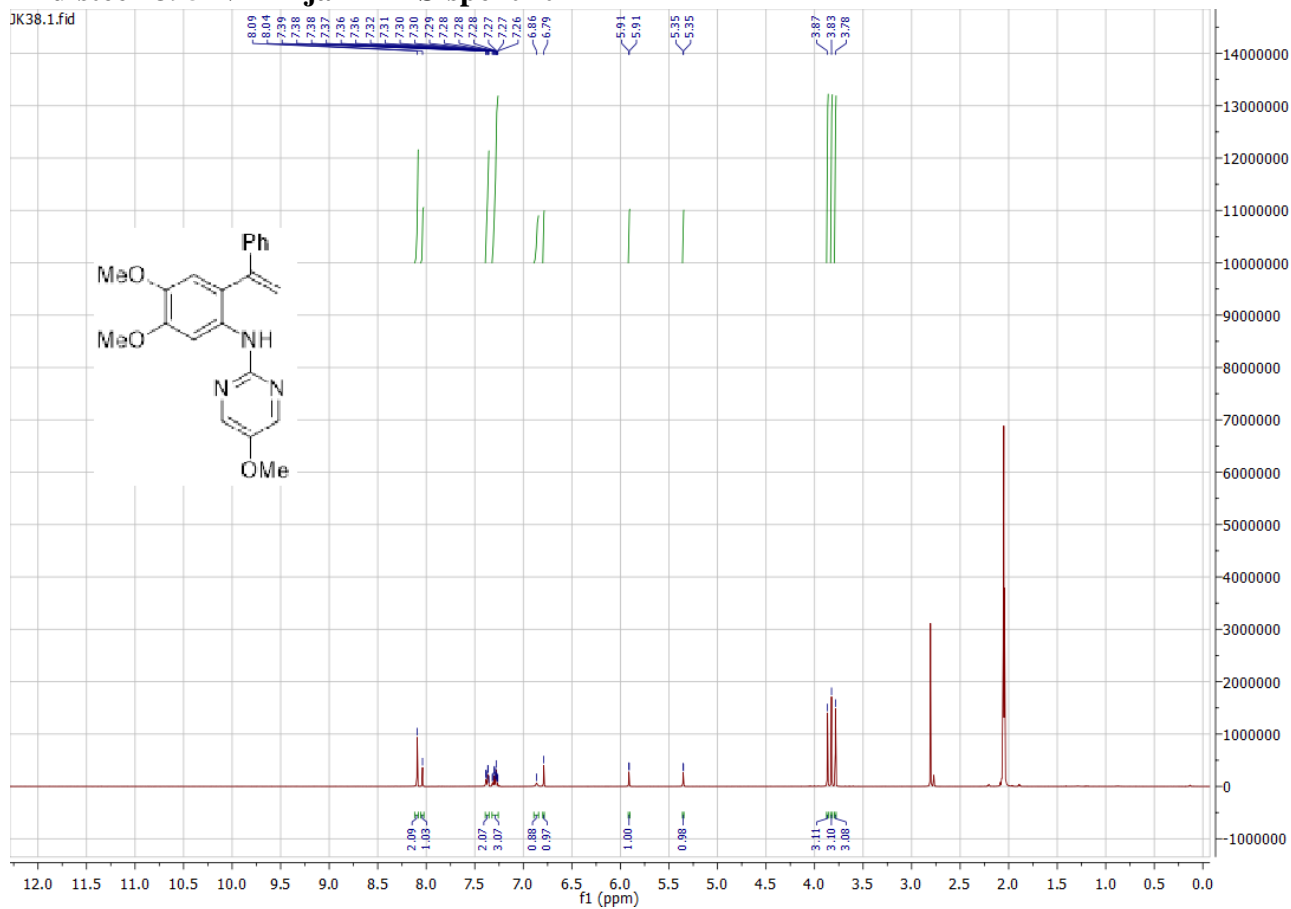
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 6.0



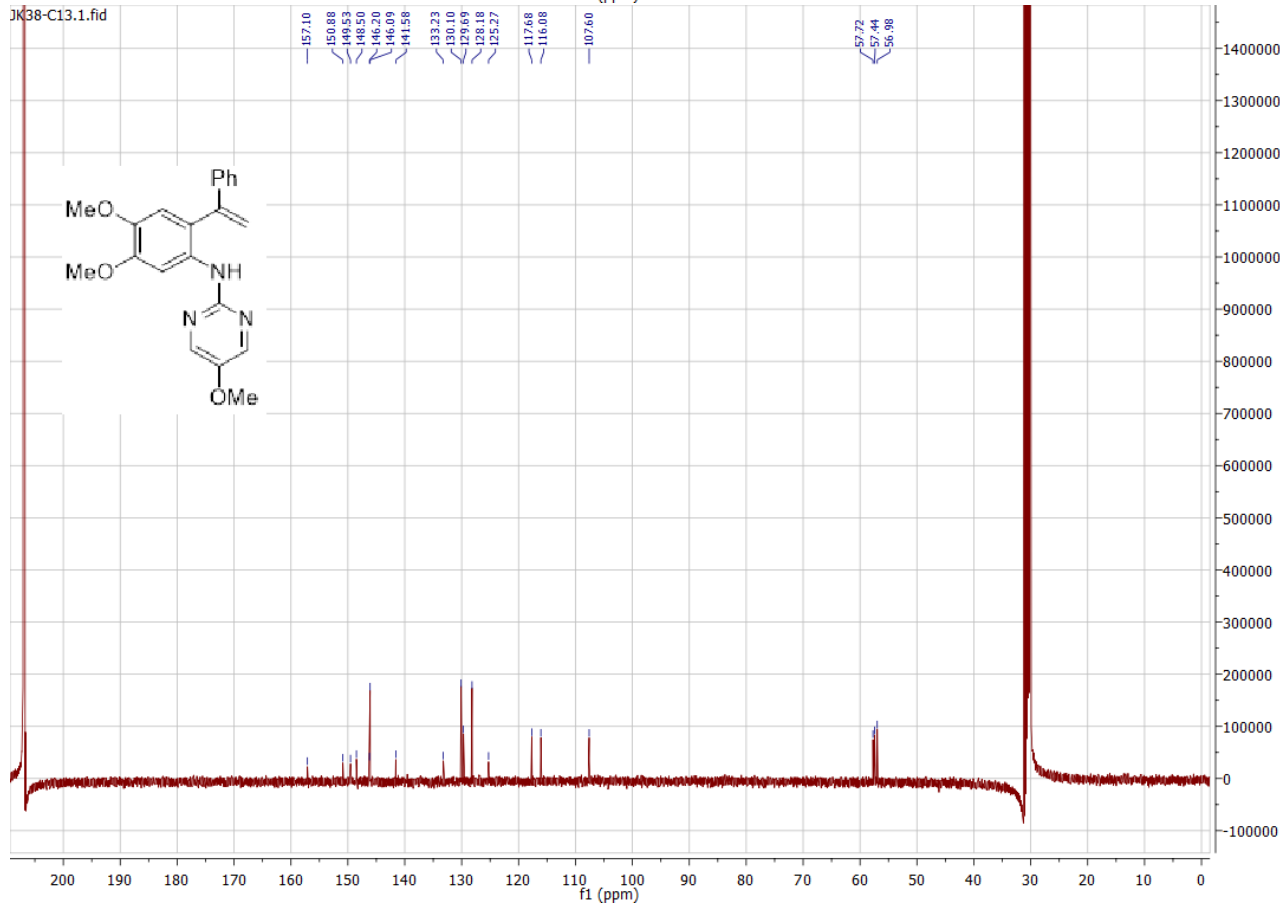
Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
159.1050	26.36	+1.3 / +0.2	6.0 C11 H13 N

Yhdisteen 395 NMR- ja HRMS-spektrit

JK38.1.fid



JK38-C13.1.fid



[Mass Spectrum]

Data : jk38001 Date : 27-Nov-2020 12:03

Sample : jk38

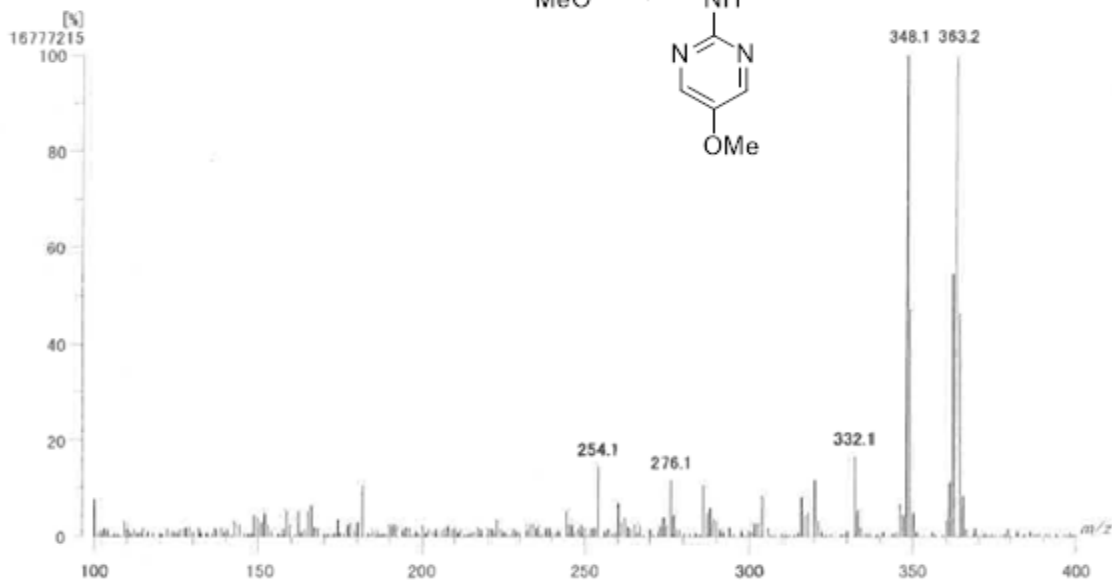
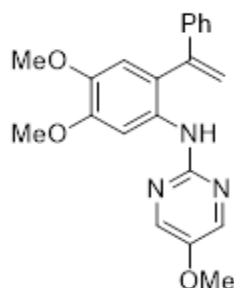
Note :

RT : 0.70 min Scan# : 22

Elements : C 24/0, H 49/0, N 3/0, O 3/0

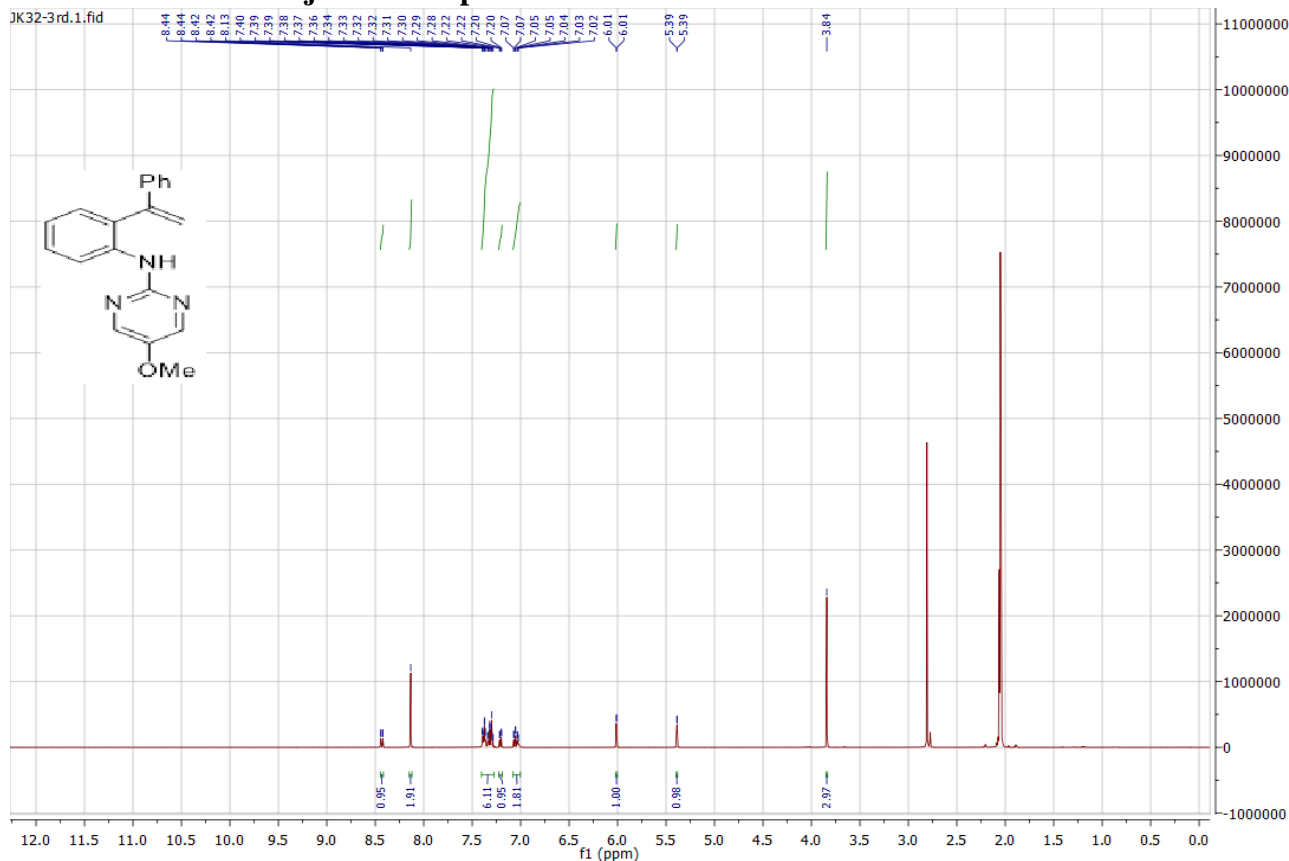
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

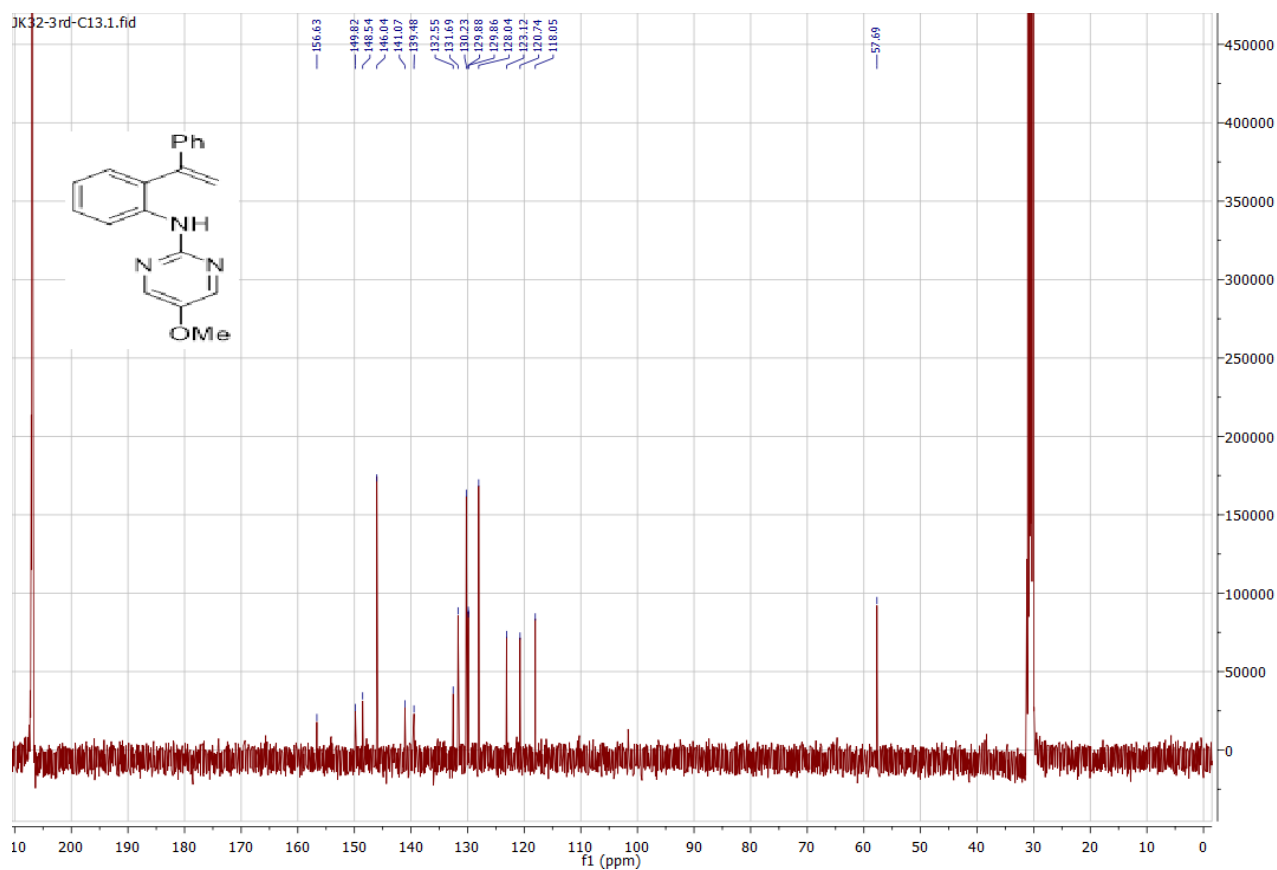
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0



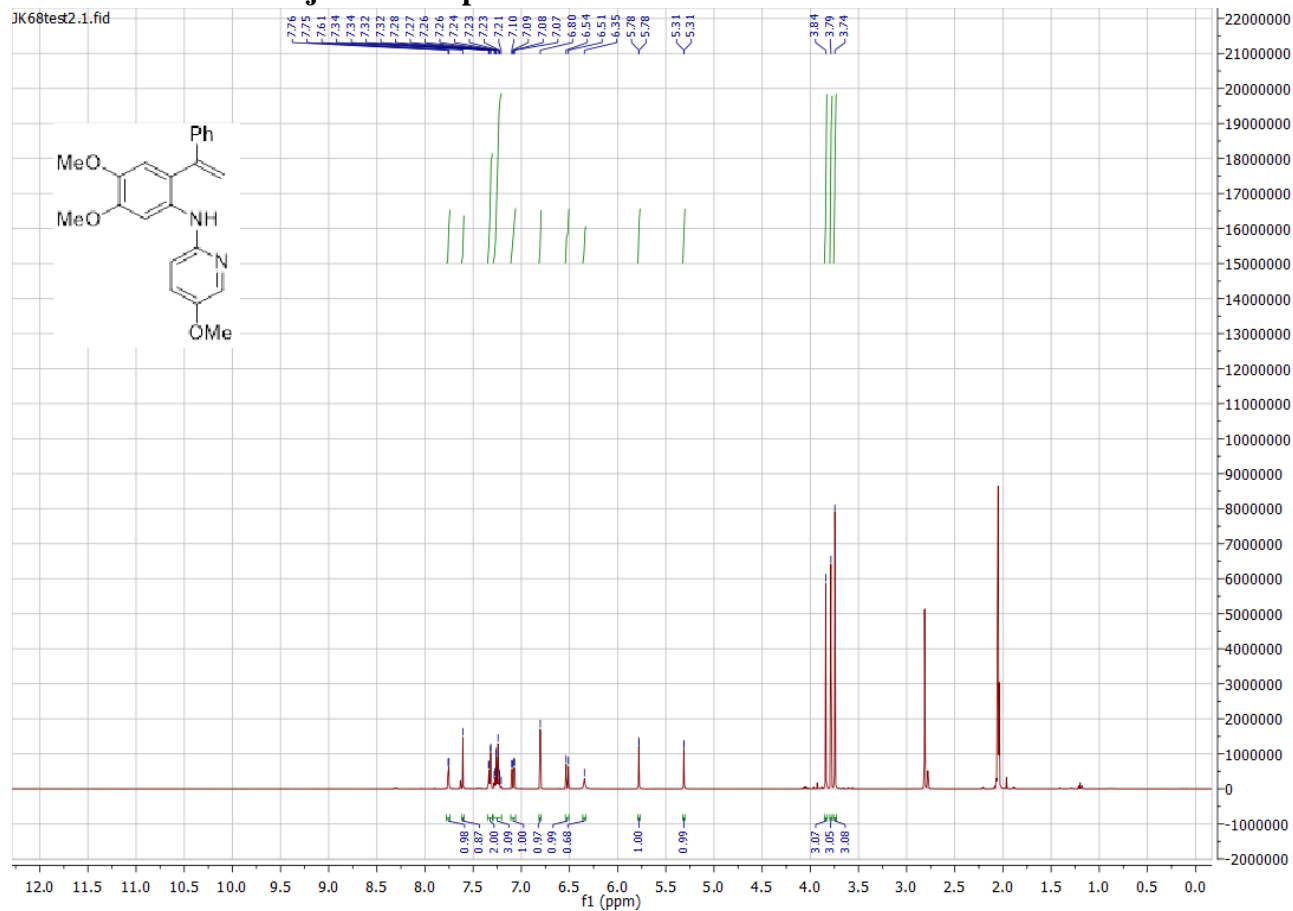
Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1	363.1588	100.00	+1.4 / +0.5 13.0 C21 H21 N3 O3

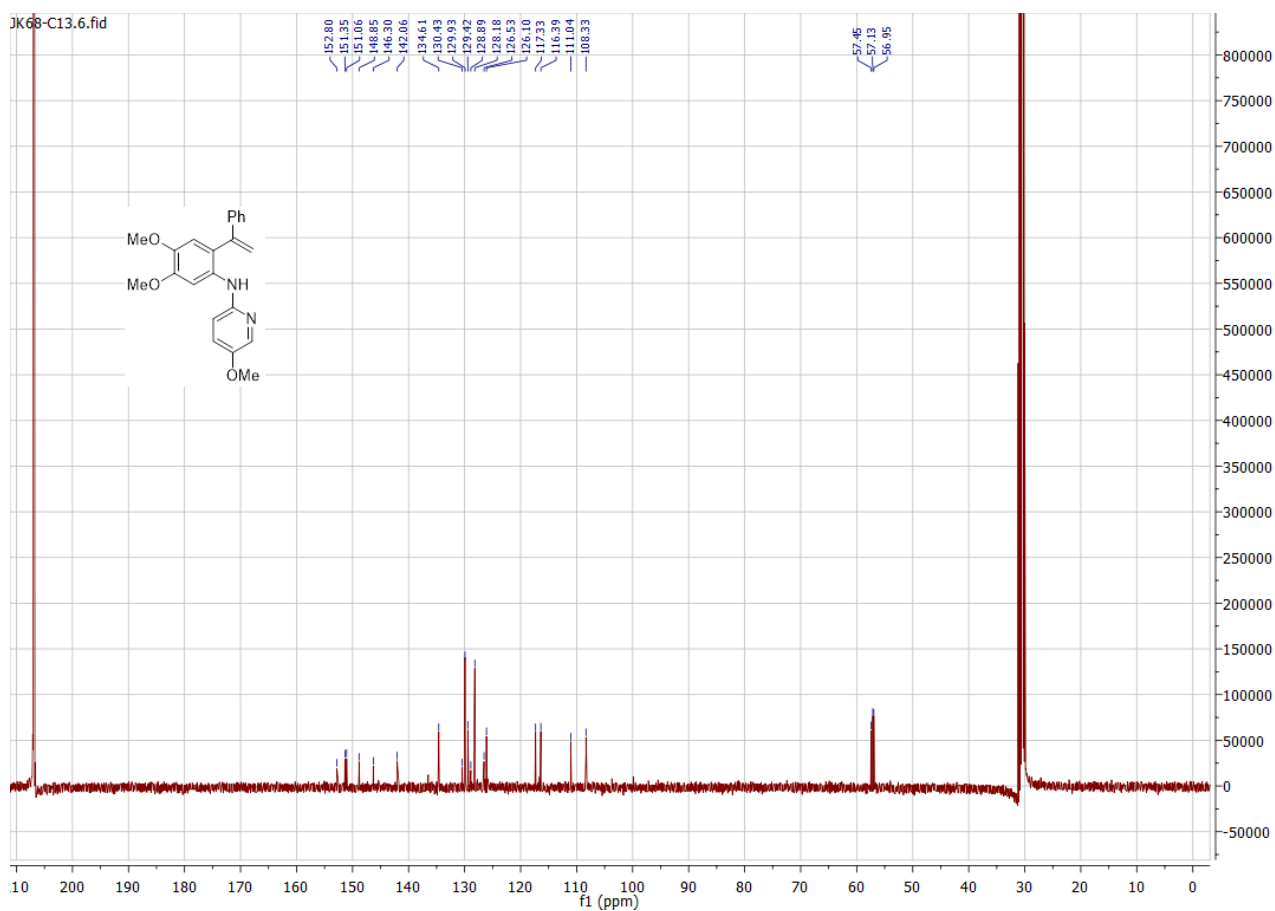
Yhdisteen 396 NMR- ja HRMS-spektrit





Yhdisteen 397 NMR- ja HRMS-spektrit





[Mass Spectrum]

Date : JK68001 Date : 27-Nov-2020 11:51

Sample : JK68

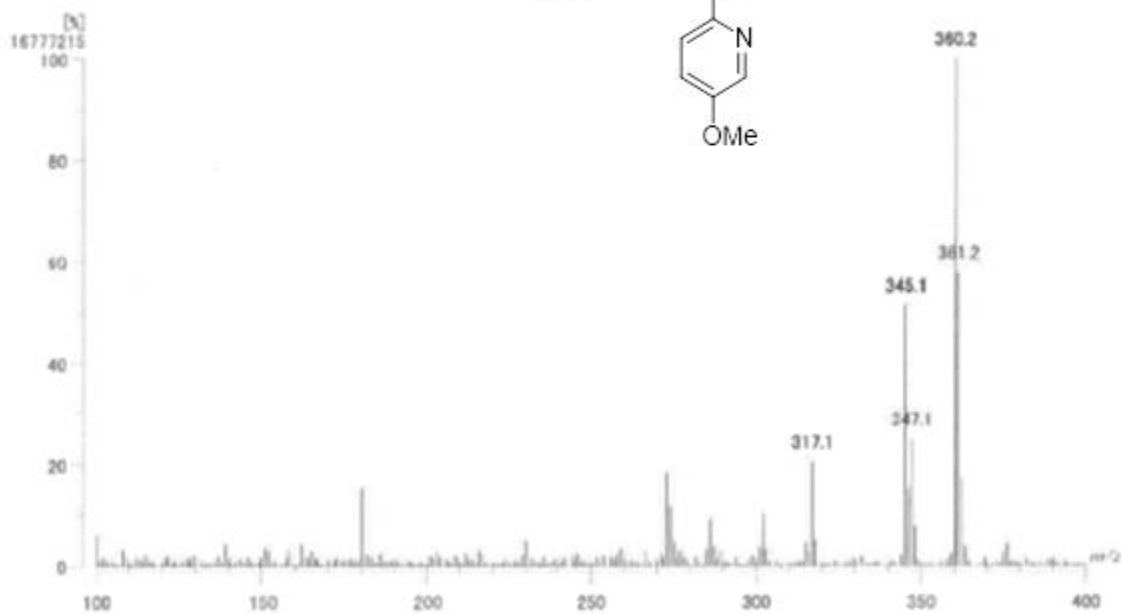
Note :

RT : 1.70 min Scan# : 52

Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 3/0

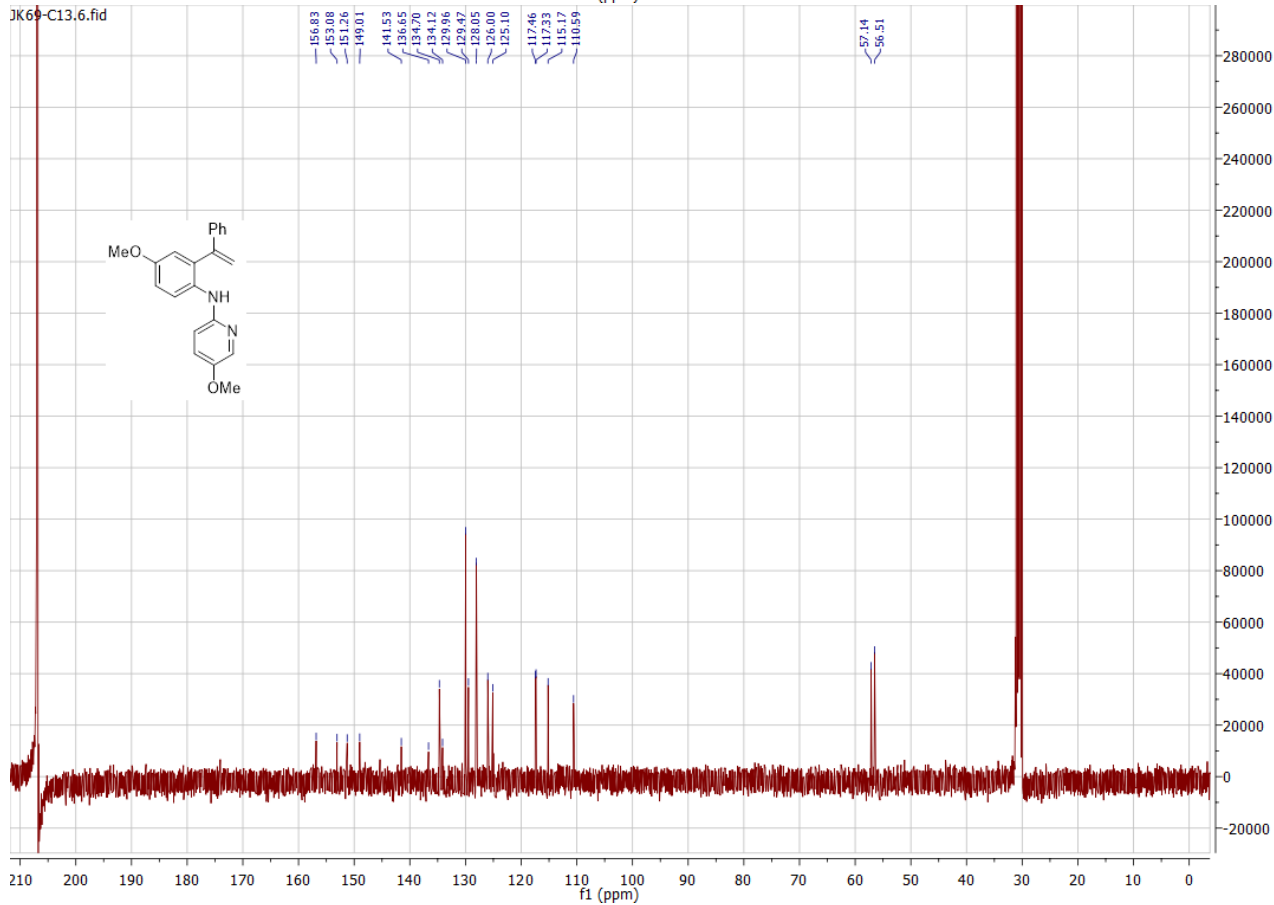
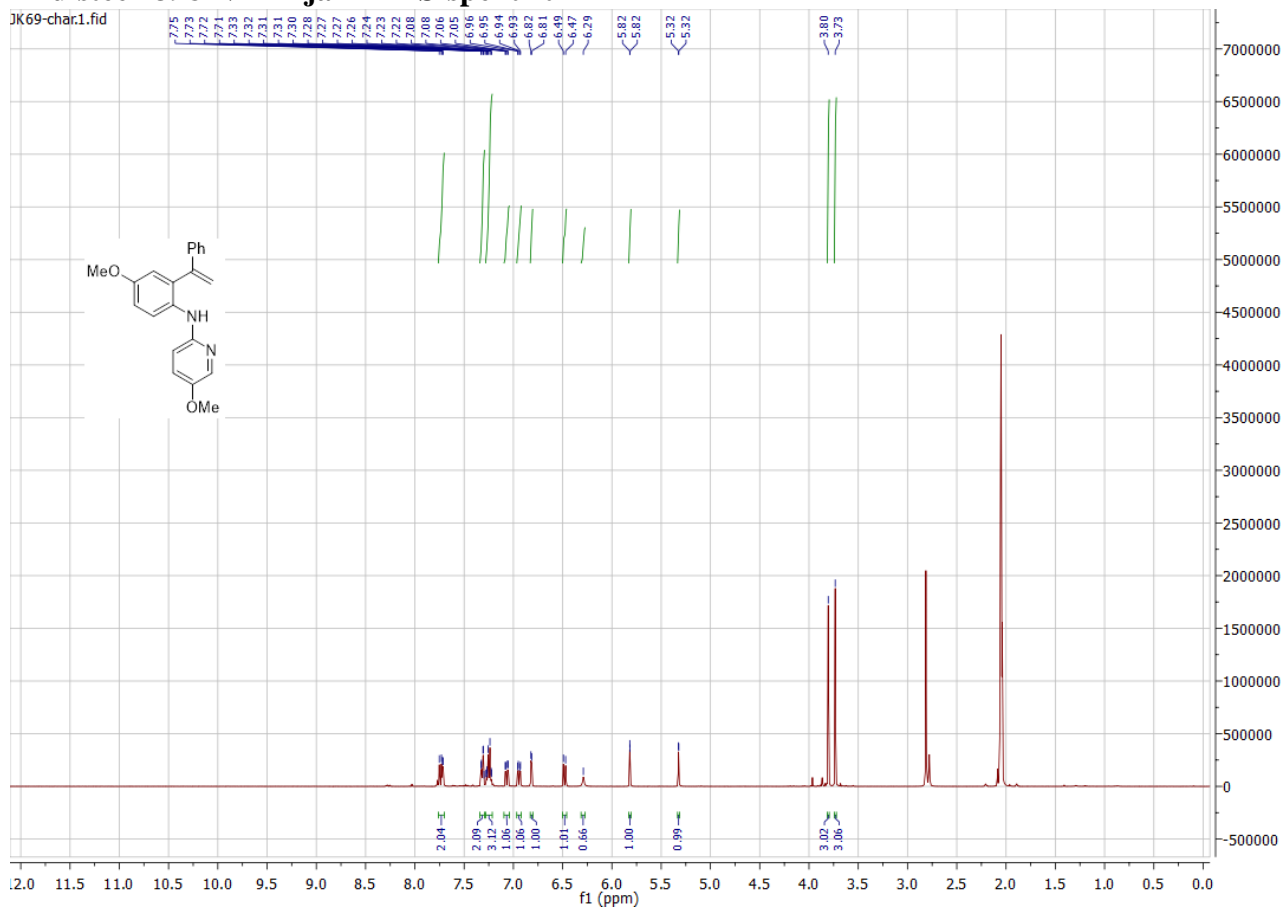
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0



Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 362.1625	17.39	-1.5 / -0.5	13.0 C22 H22 N2 O3

Yhdisteen 398 NMR- ja HRMS-spektrit



[Mass Spectrum]

Date : JK89001 Date : 27-Nov-2020 10:29

Sample : JK89

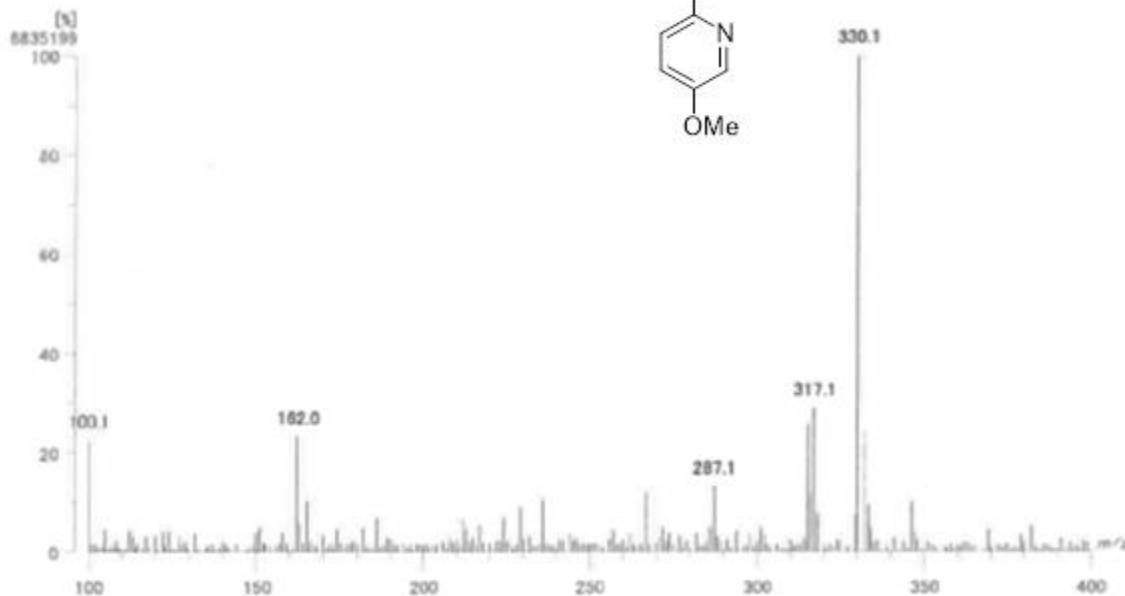
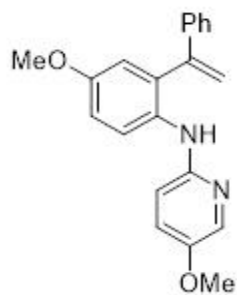
Note :

RT : 1.84 min Scan# : 58

Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 2/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

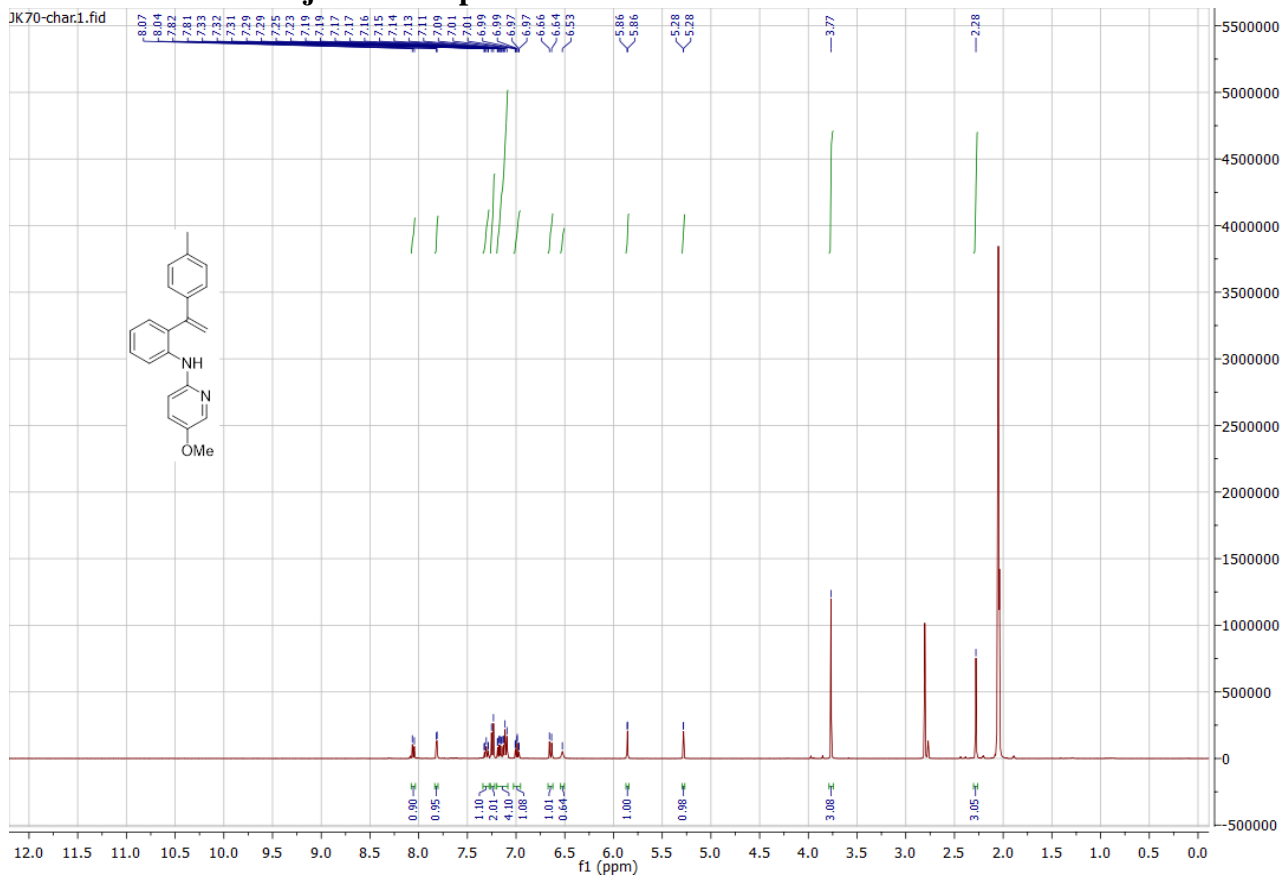
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0

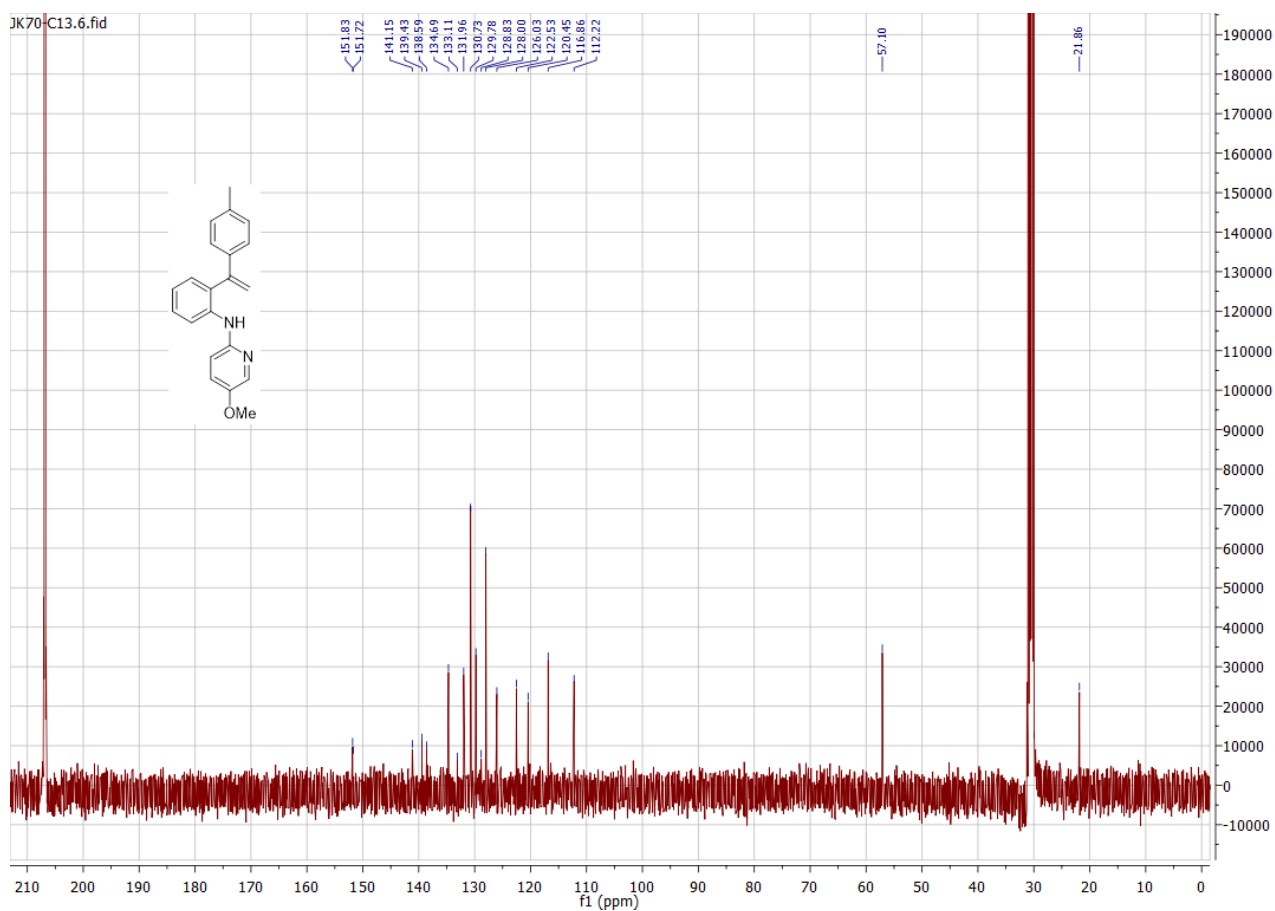


Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 332.1511	24.11	-4.1 / -1.4	13.0 C21 H20 N2 O2

Yhdisteen 399 NMR- ja HRMS-spektrit

JK70-char1.fid





[Mass Spectrum]

Data : JK70001 Date : 27-Nov-2020 10:00

Sample : JK70

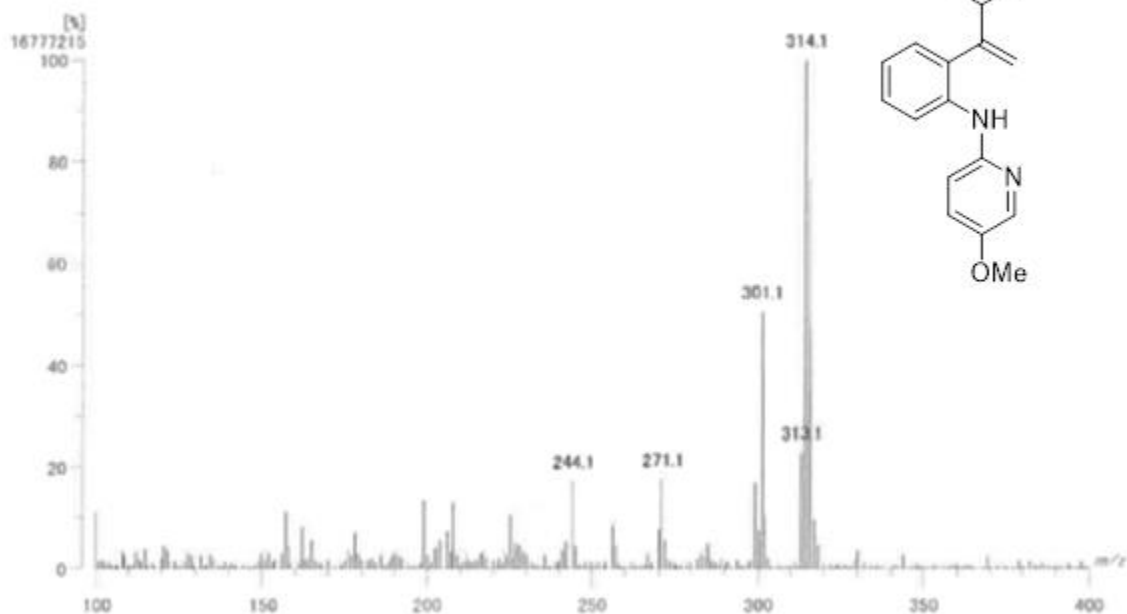
Note :

RT : 1.17 min Scan# : 36

Elements : C 24/0, H 48/0, N 2/0, O 1/0

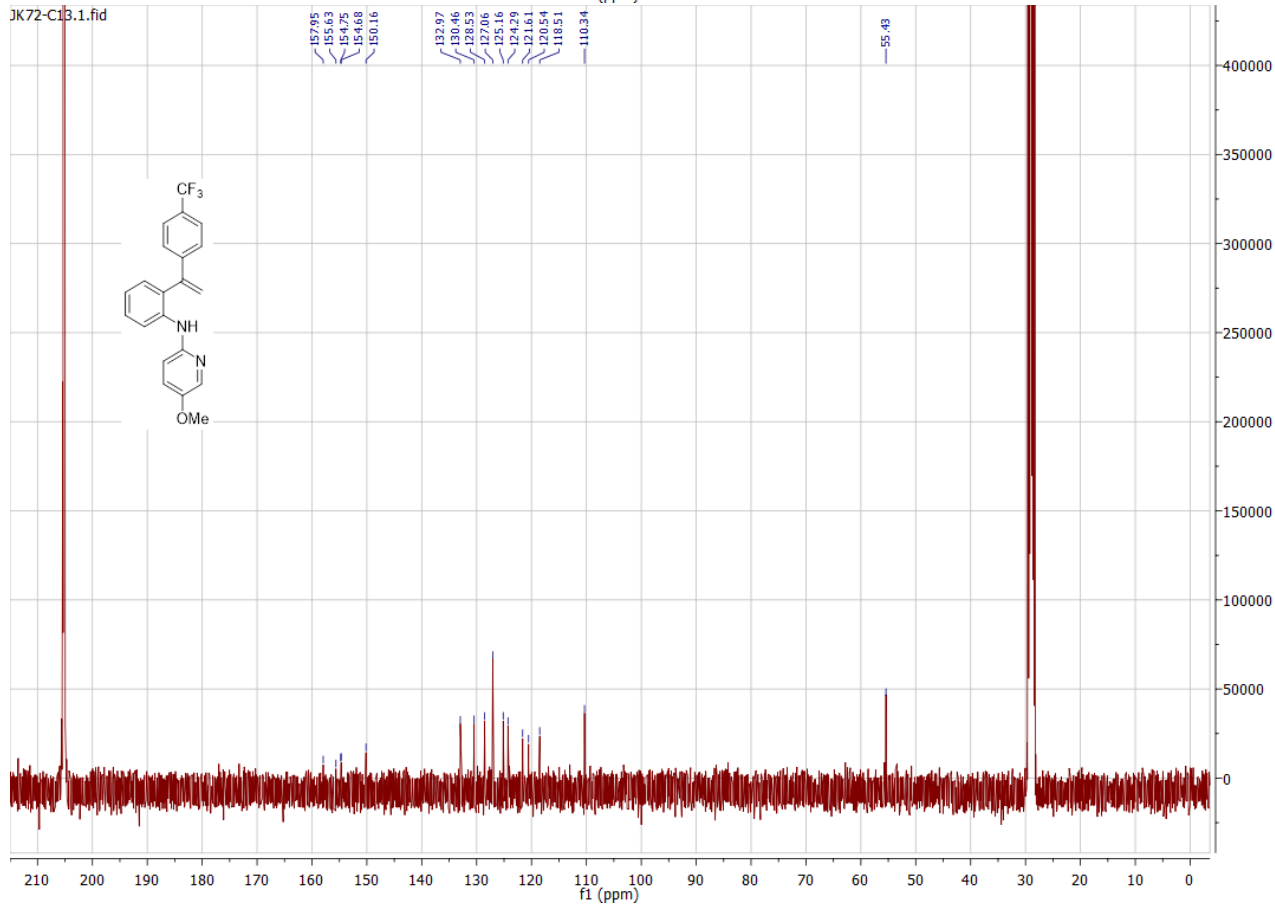
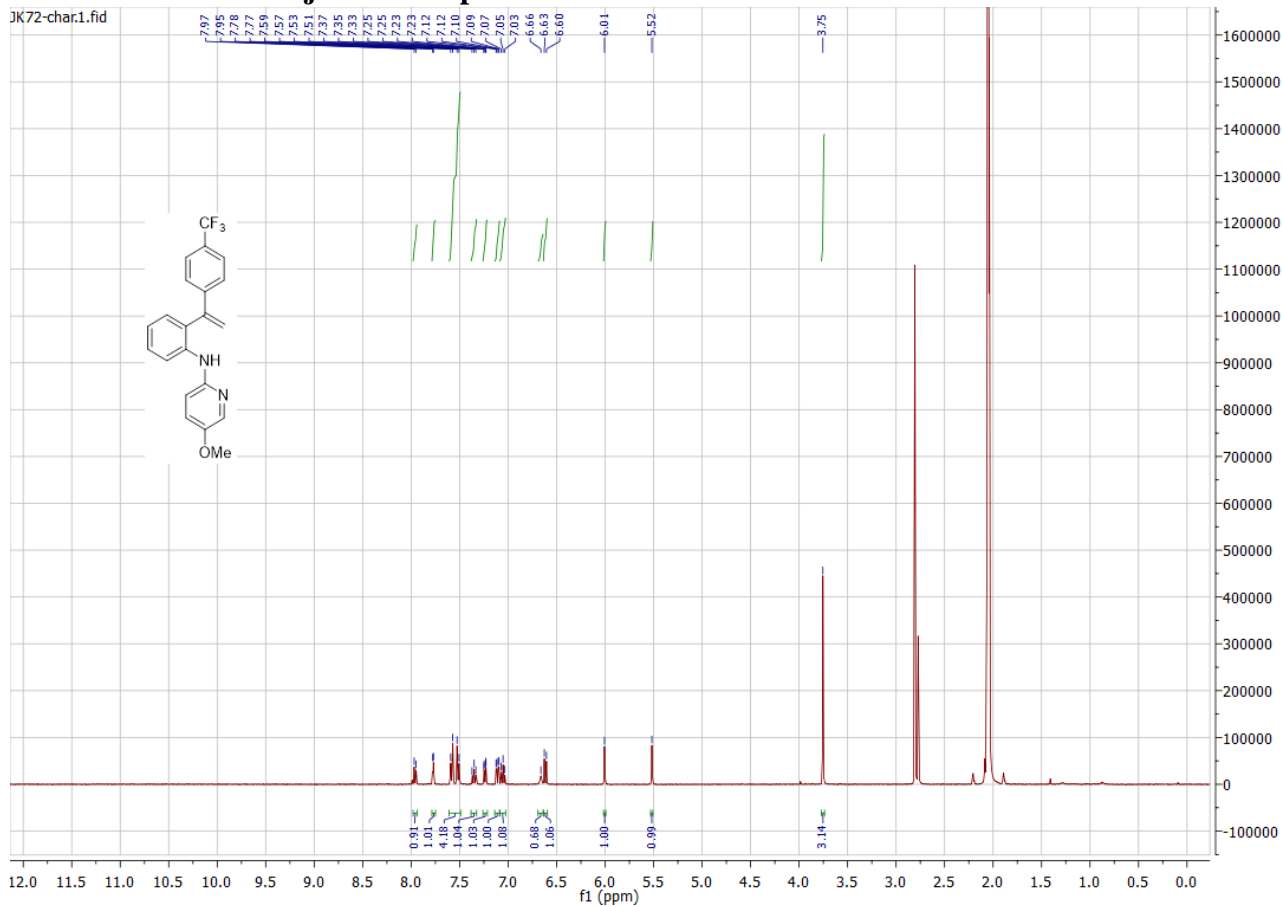
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 ~ 13.0



Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 316.1586	47.32	+3.3 / +1.0	13.0 C21 H20 N2 O

Yhdisteen 400 NMR- ja HRMS-spektrit



[Mass Spectrum]

Data : jk72002 Date : 27-Nov-2020 13:54

Sample : jk72

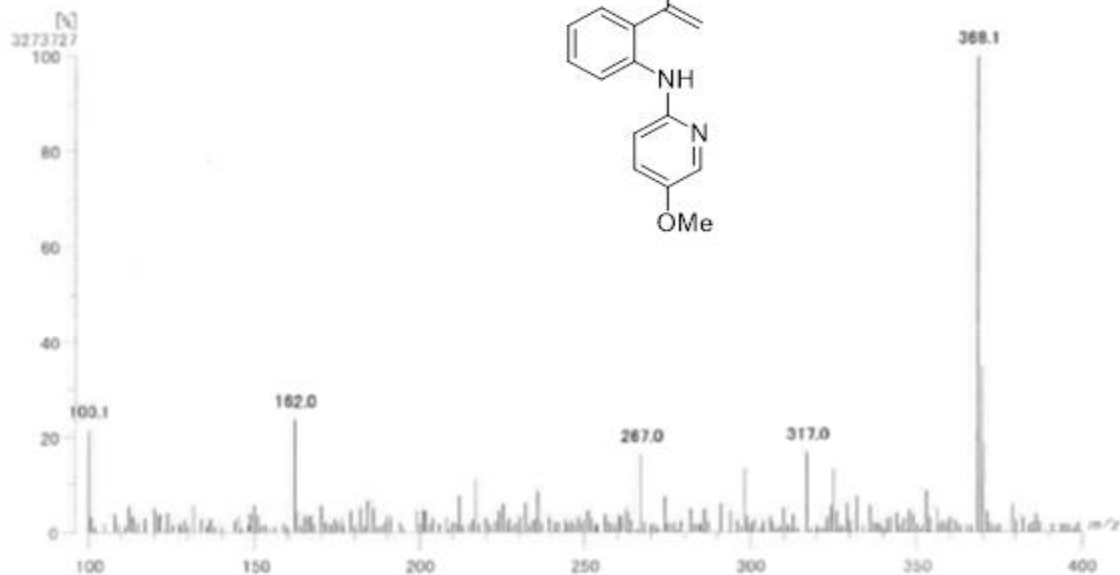
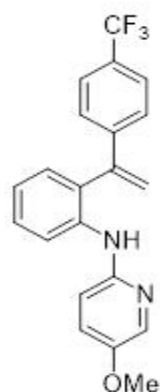
Note :

RT : 2.54 min Scan#: 77

Elements : C 24/0, H 46/0, F 3/0, N 2/0, O 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

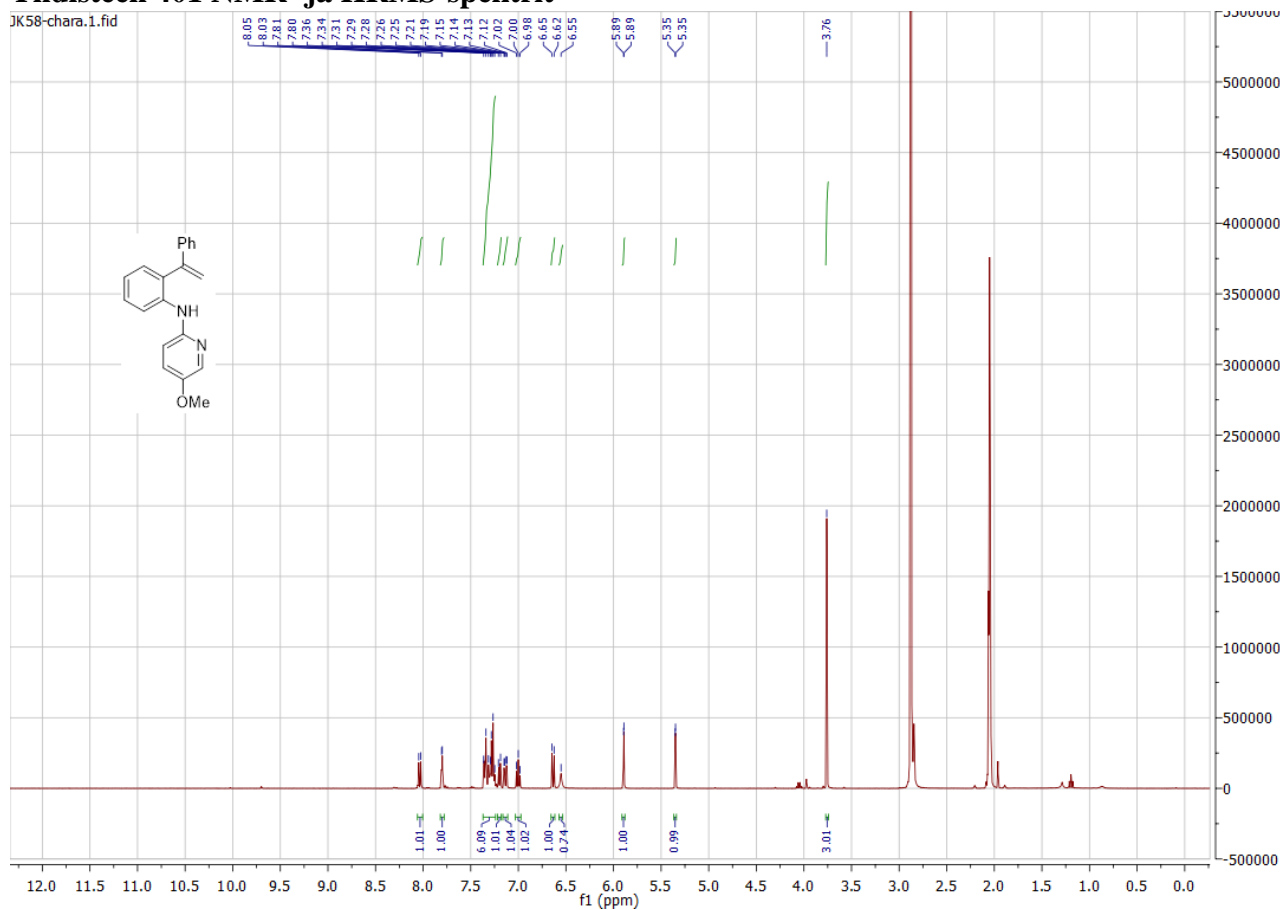
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0

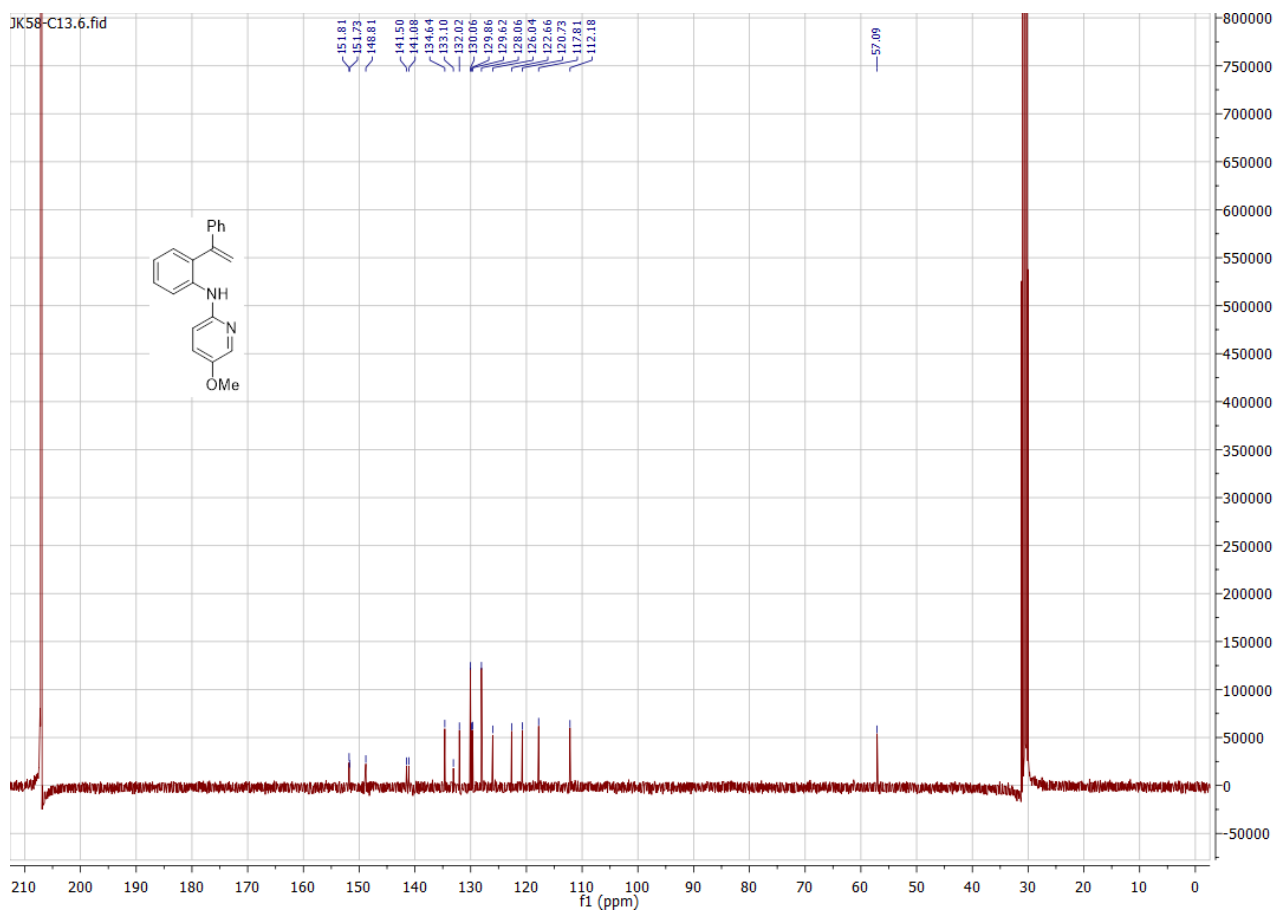


	Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1	370.1276	18.77	-4.6 / -1.7	13.0 C21 H17 F3 N2 O

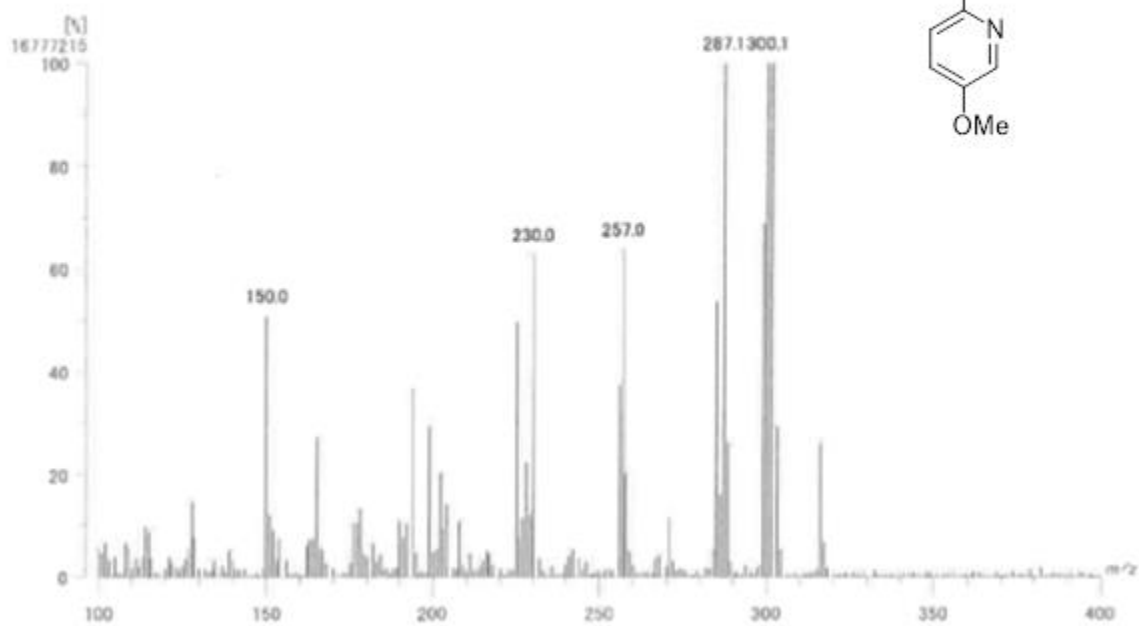
Yhdisteen 401 NMR- ja HRMS-spektrit

JK58-chara.1.fid





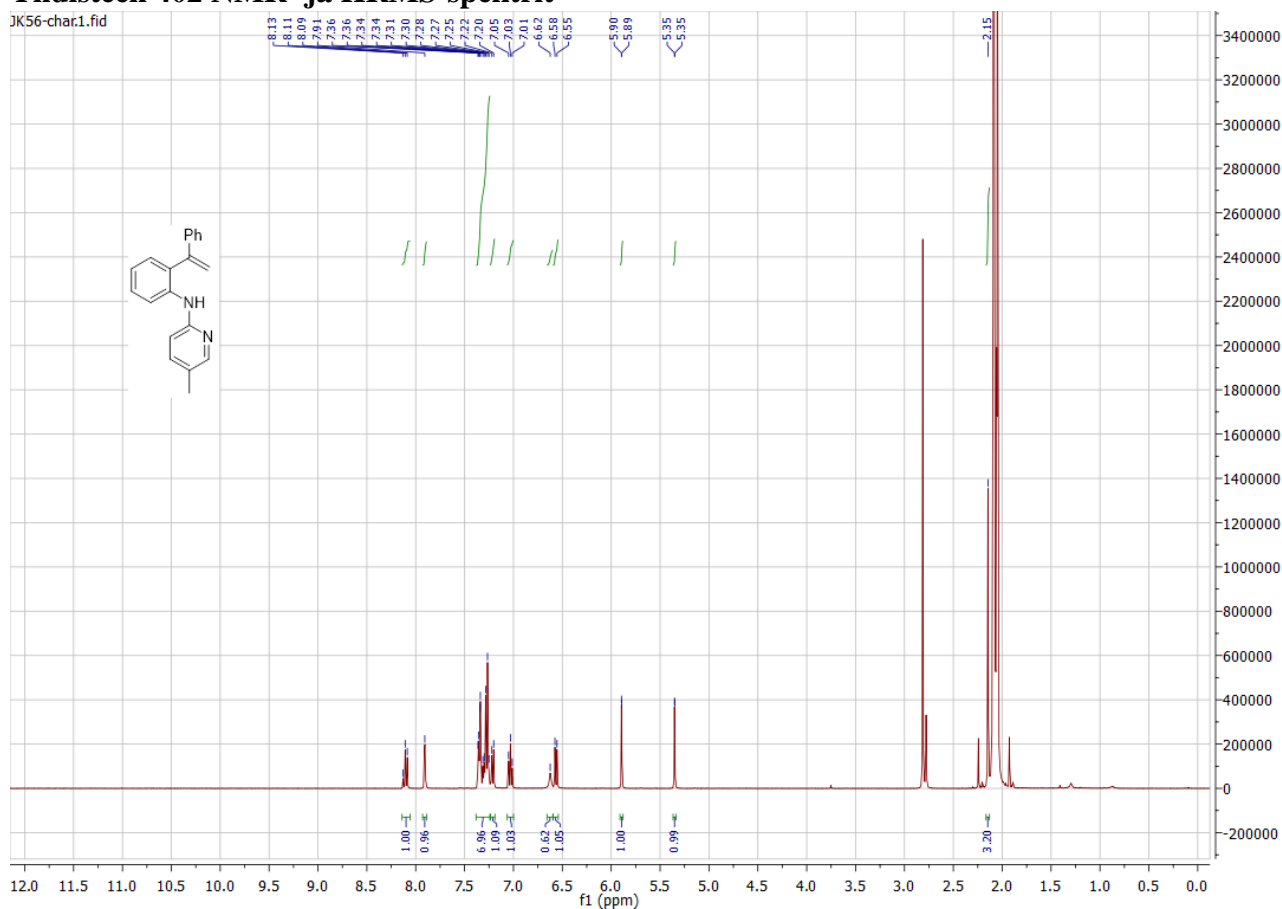
[Mass Spectrum]
 Data : jk58001 Date : 26-Nov-2020 15:39
 Sample : jk58
 Note :
 RT : 1.00 min Scan# : 31
 Elements : C 24/0, H 48/0, N 2/0, O 1/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0



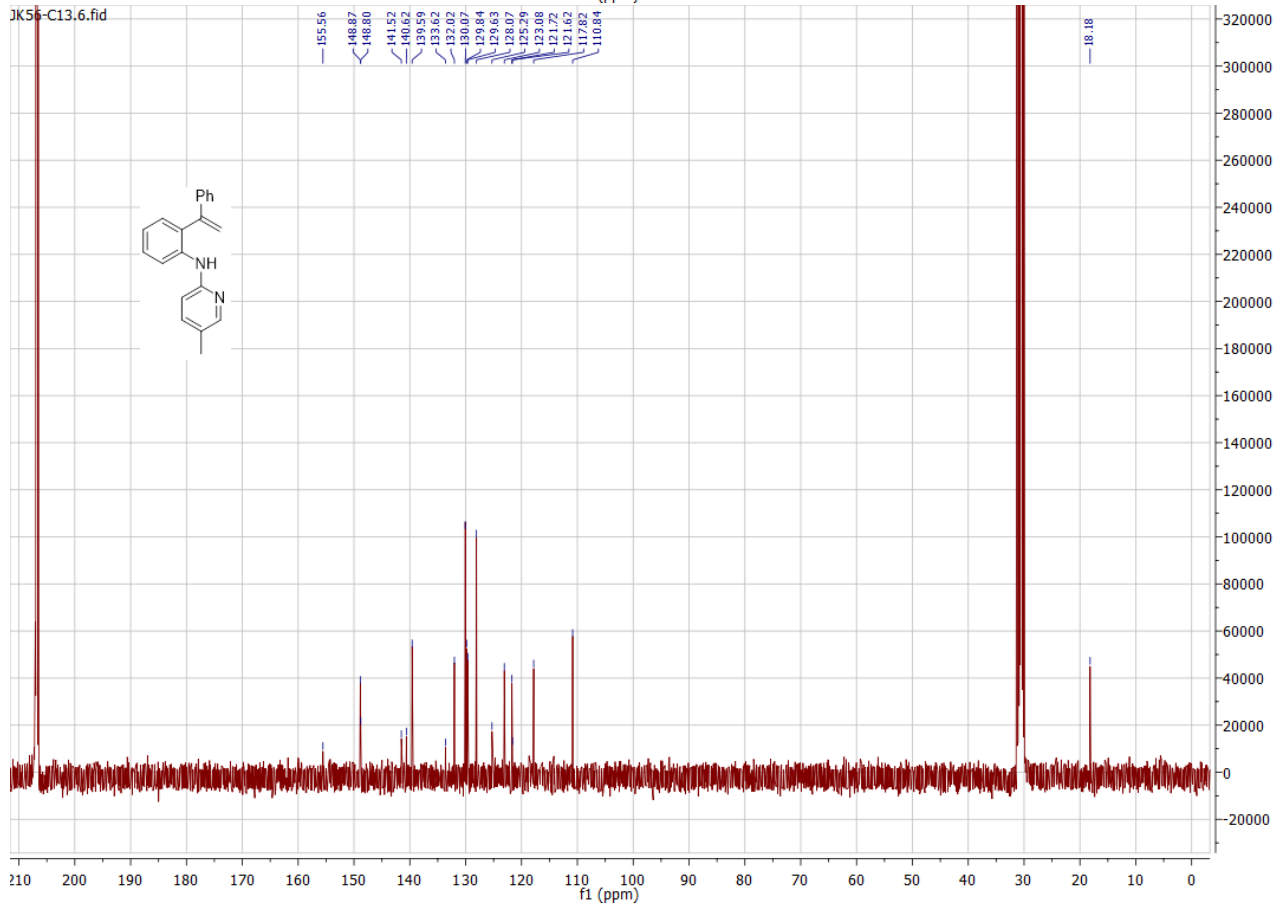
Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
302.1425	100.00	+1.9 / +0.6	13.0 C20 H18 N2 O

Yhdisteen 402 NMR- ja HRMS-spektrit

JK56-char1.fid



JK56-C13.6.fid



[Mass Spectrum]

Data : jk56001 Date : 26-Nov-2020 13:25

Sample : jk56

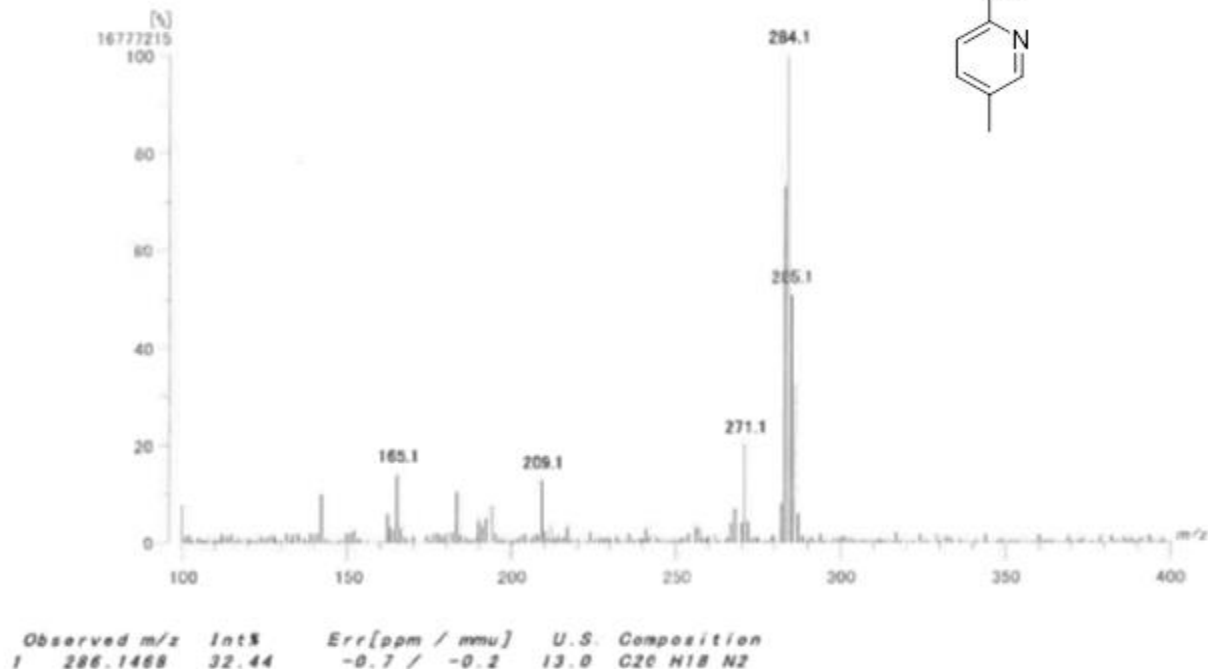
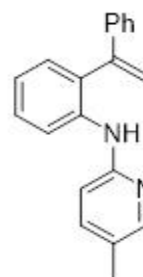
Note :

RT : 0.94 min Scan# : 29

Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0

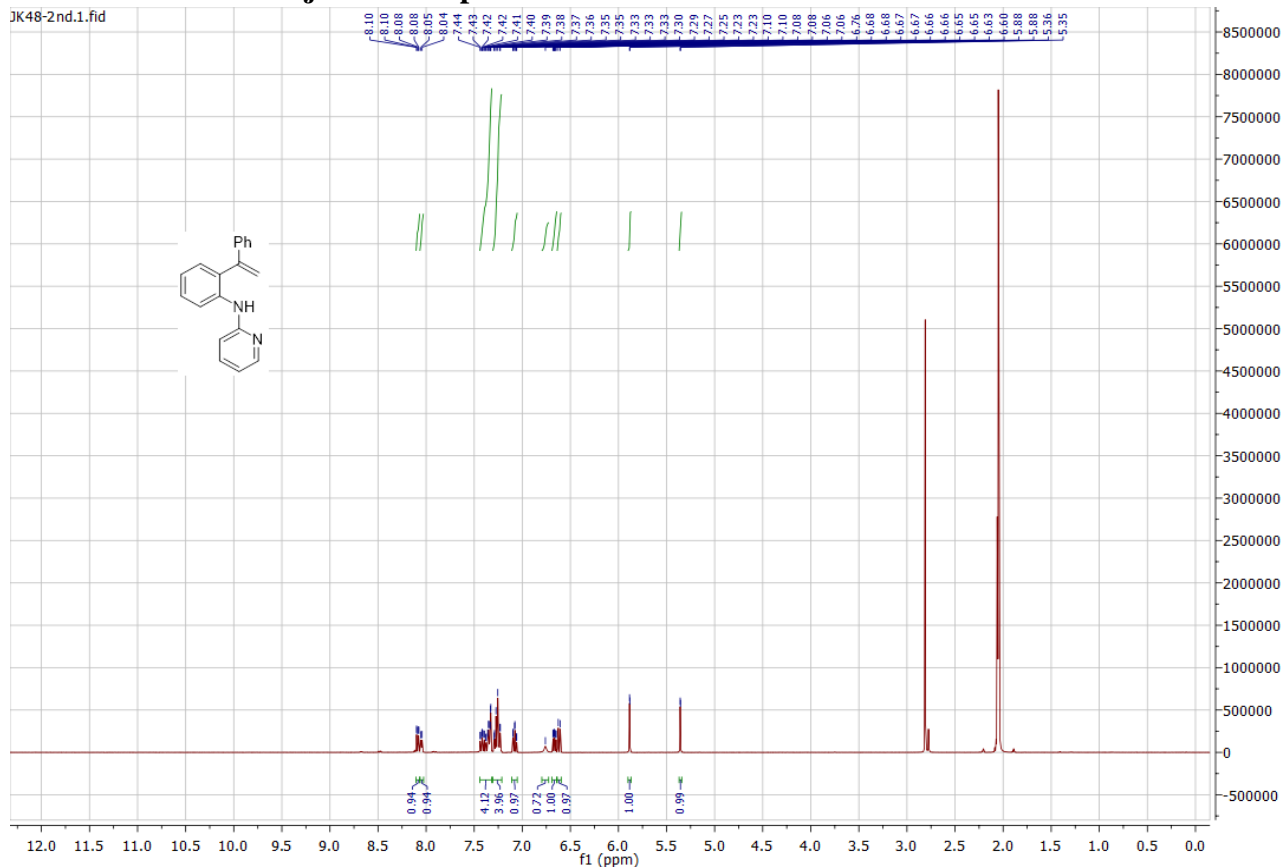
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0



Yhdisteen 403 NMR- ja HRMS-spektrit

JK48-2nd.1.fid



[Mass Spectrum]

Data : jk48001 Date : 26-Nov-2020 10:59

Sample : jk48

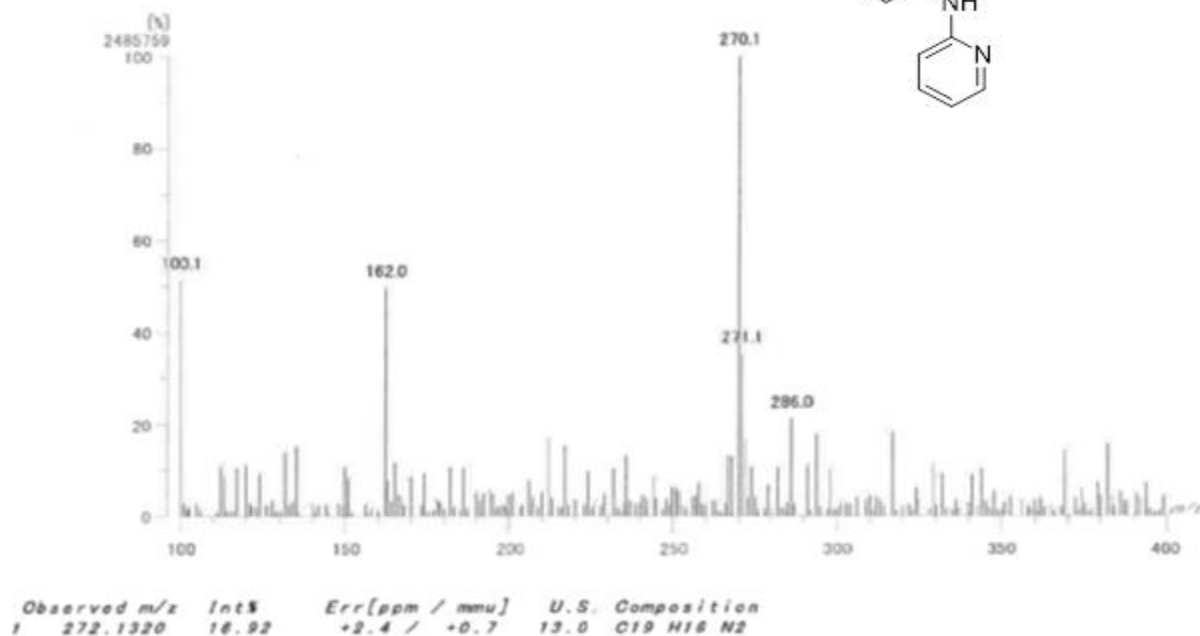
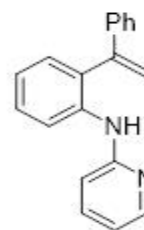
Note :

RT : 2.00 min Scan# : 81

Elements : C 24/0, H 48/0, N 2/0

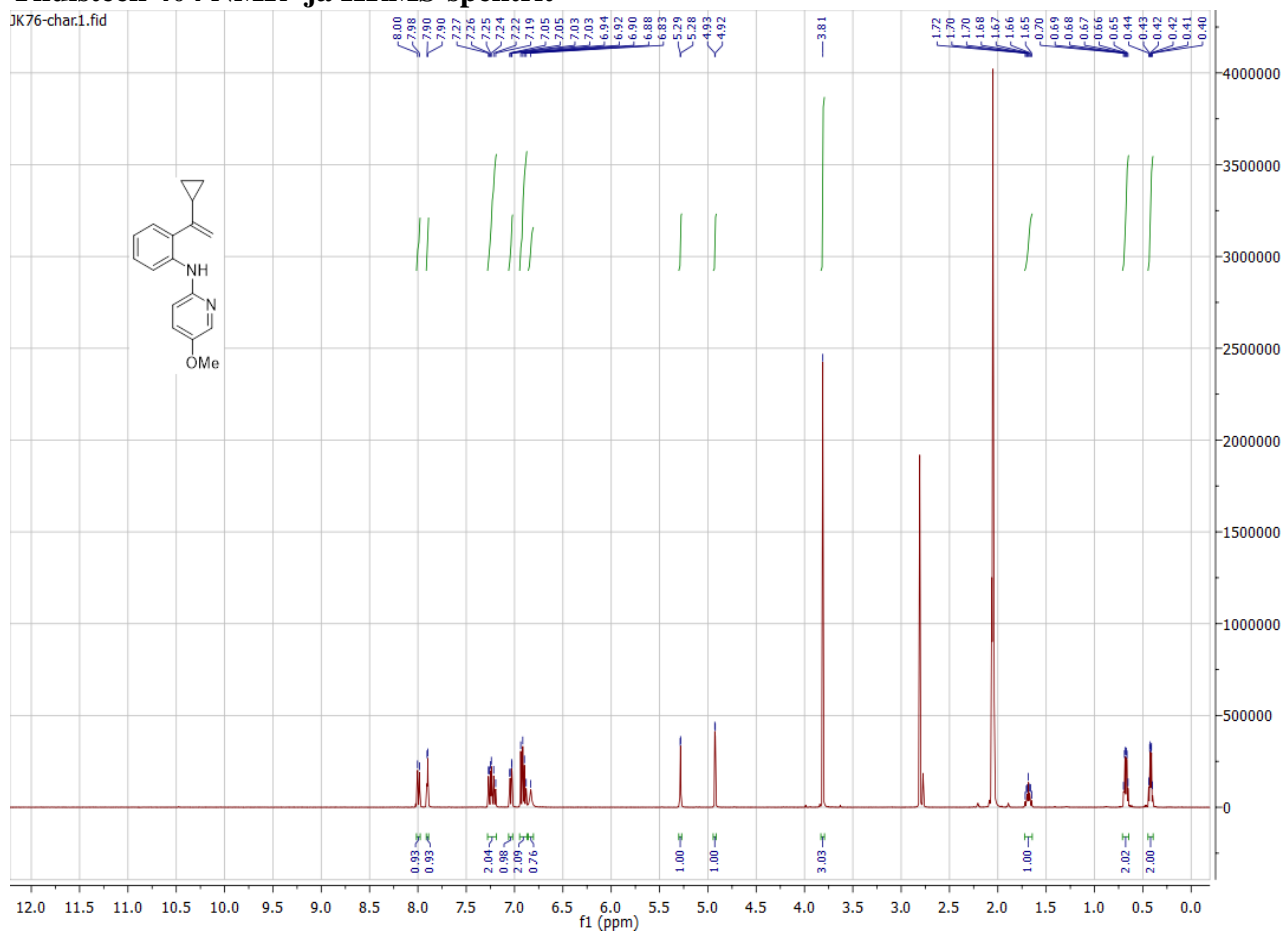
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

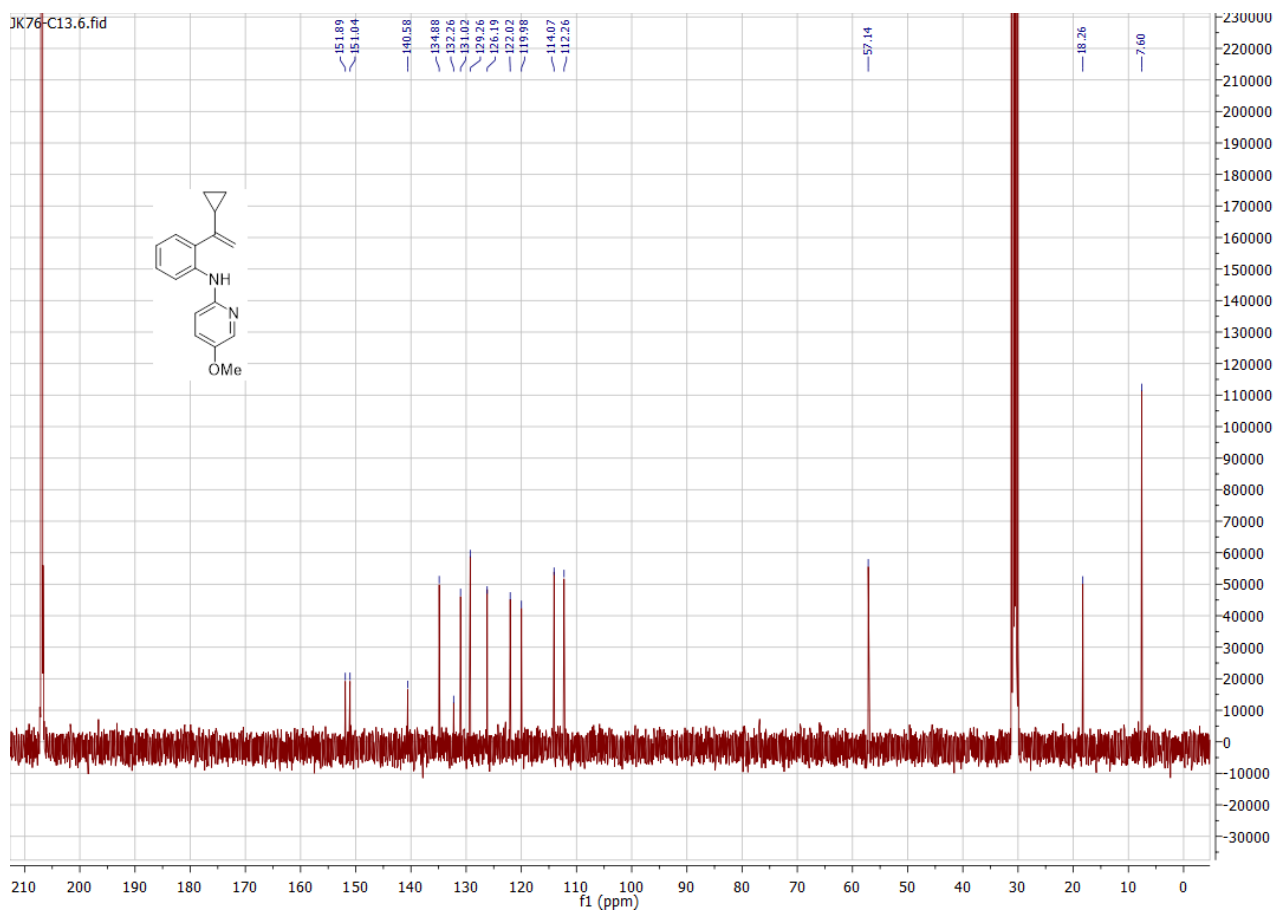
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0



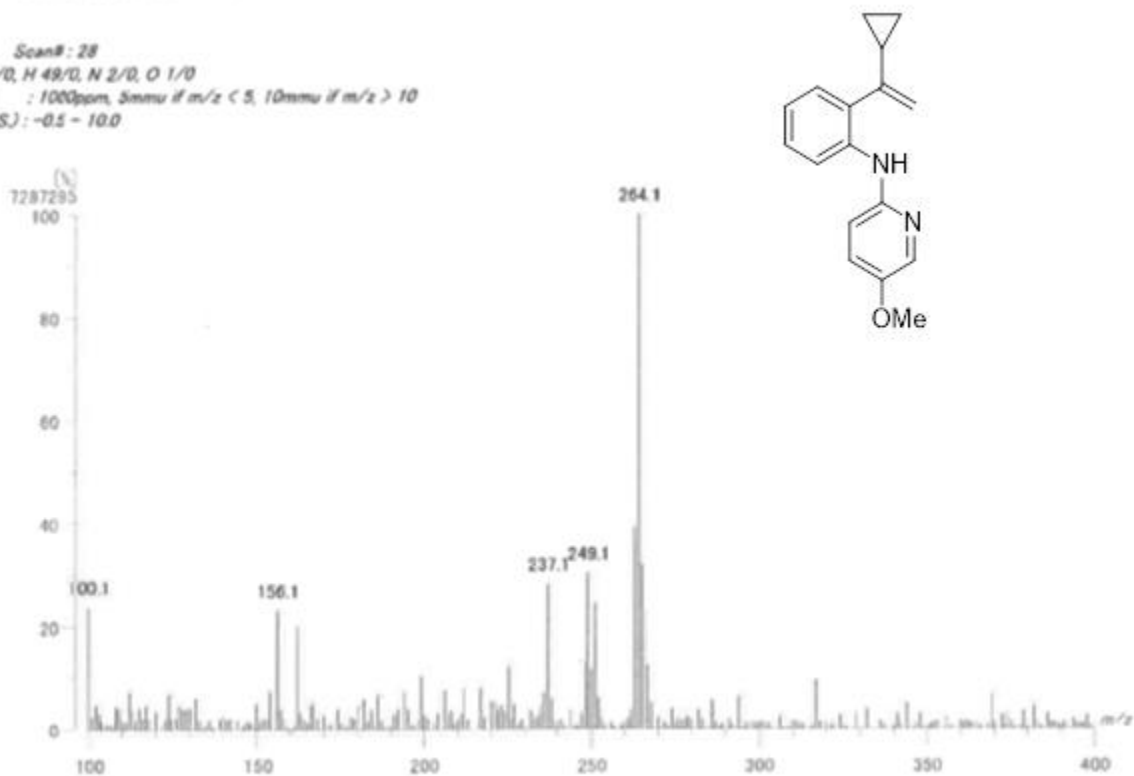
Yhdisteen 404 NMR- ja HRMS-spektrit

JK76-char1.fid





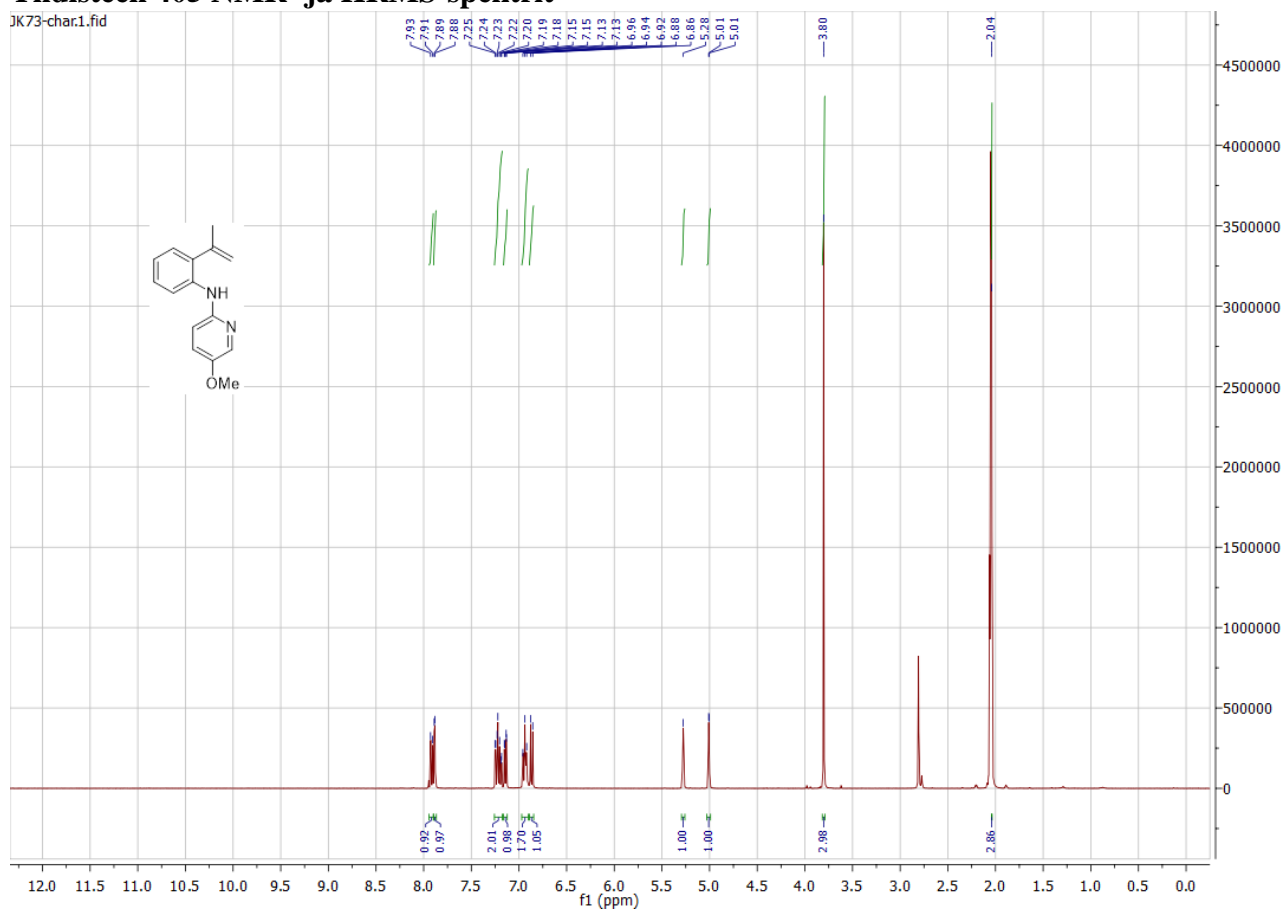
[Mass Spectrum]
 Data : JK76001 Date : 26-Nov-2020 09:53
 Sample : JK76
 Note :
 RT : 0.90 min Scan# : 28
 Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 1/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 ~ 10.0



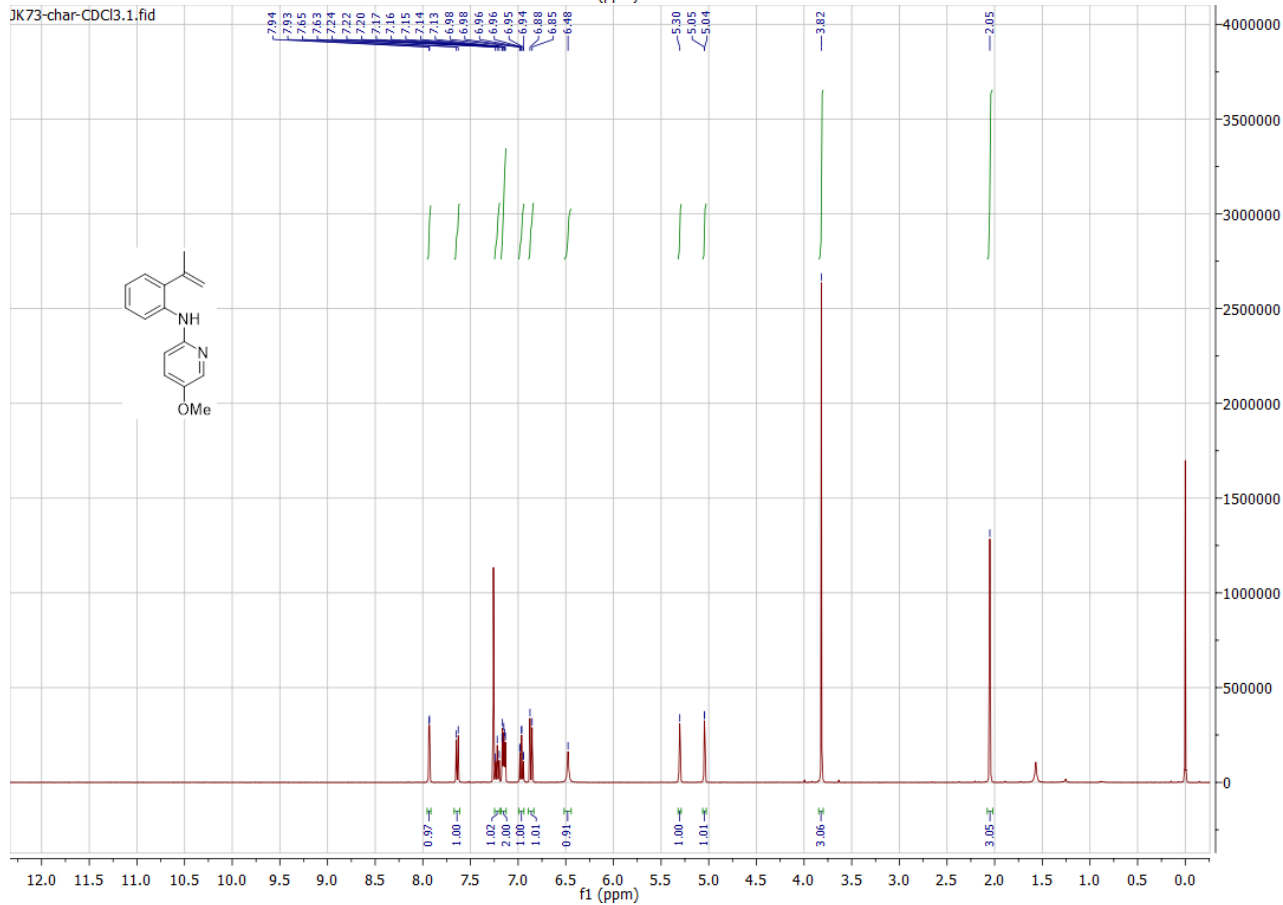
Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 266.1424	23.13	+1.8 / +0.5	10.0 C17 H18 N2 O

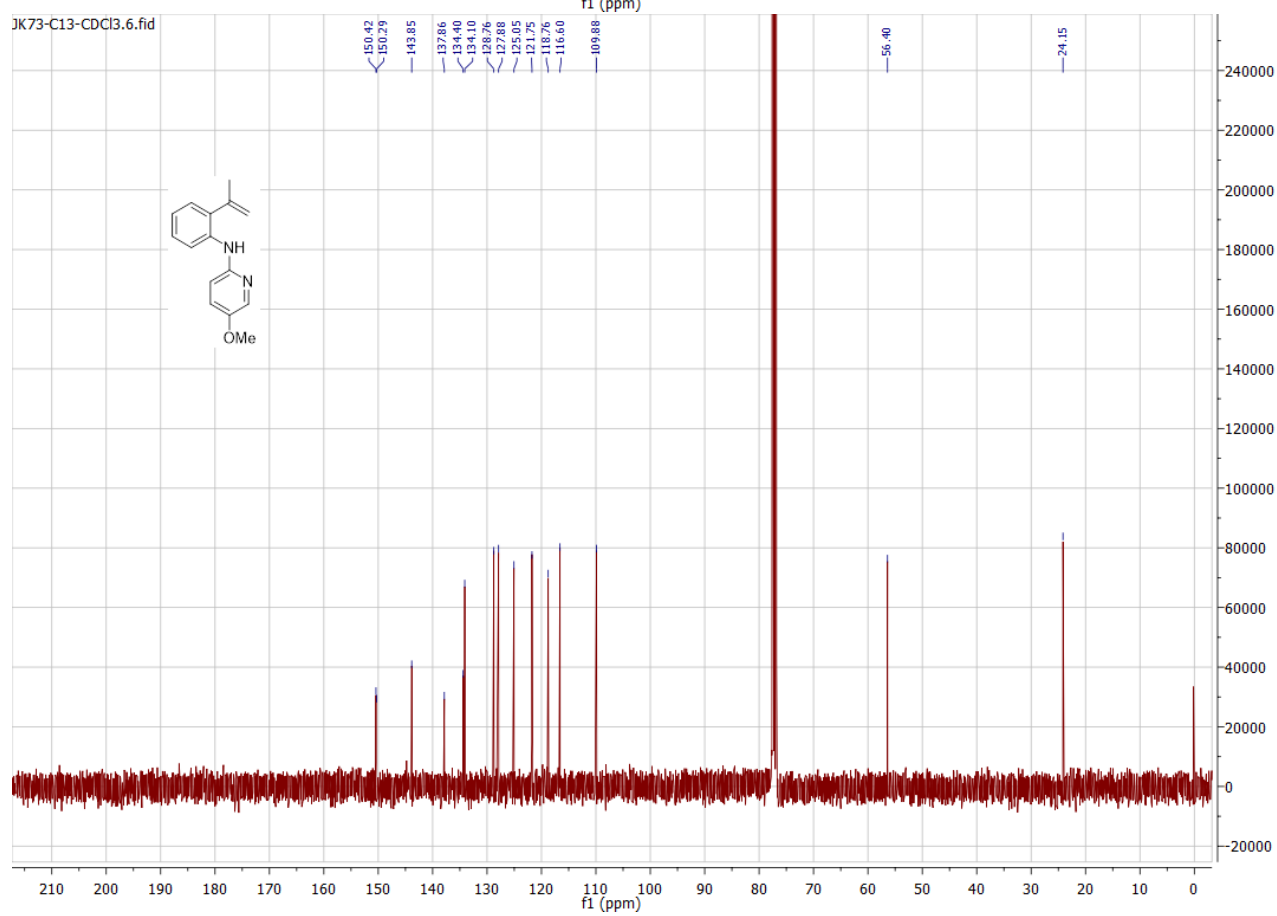
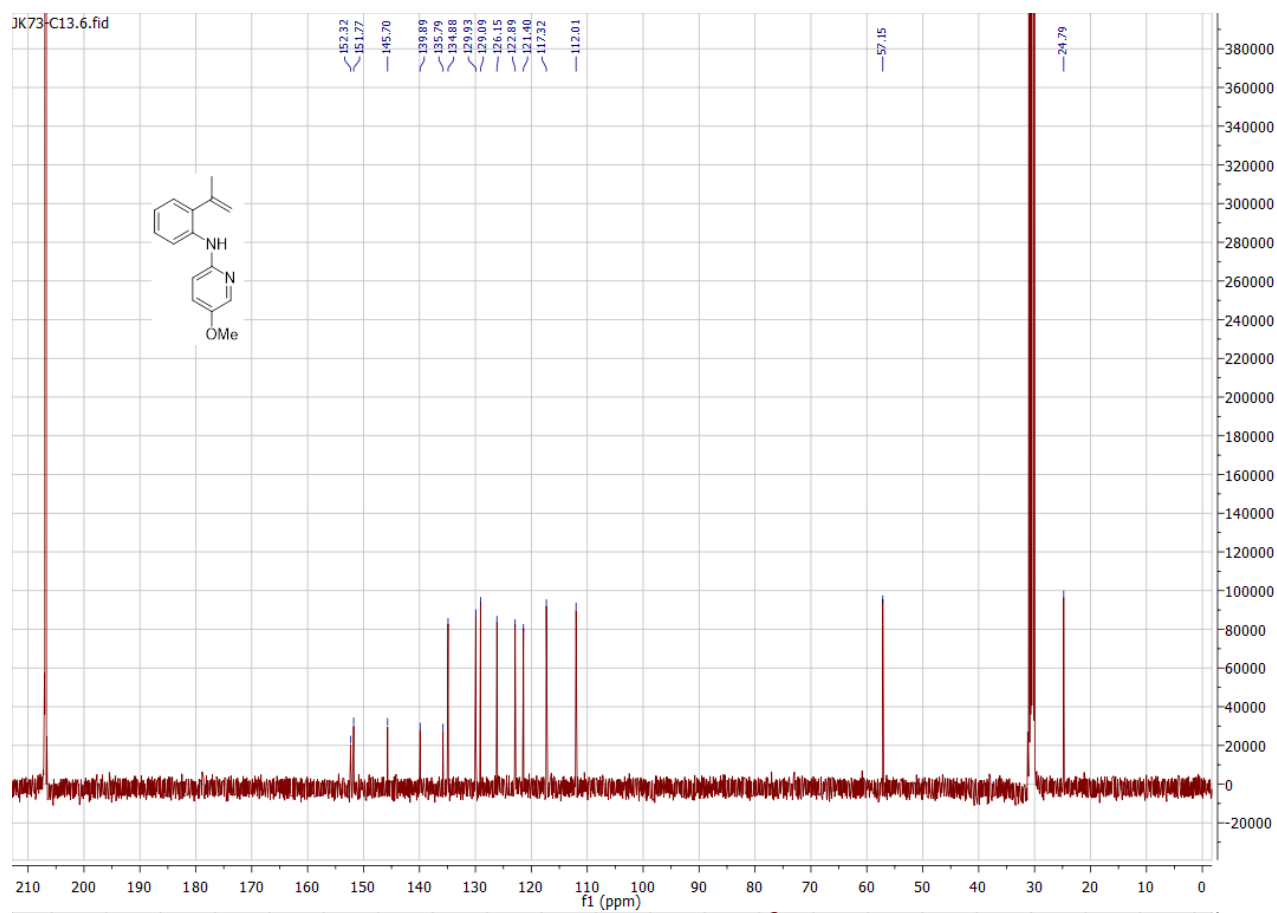
Yhdisteen 405 NMR- ja HRMS-spektrit

JK73-char1.fid



JK73-char-CDCl3.1.fid





[Mass Spectrum]

Data : jk73001 Date : 25-Nov-2020 13:49

Sample : jk73

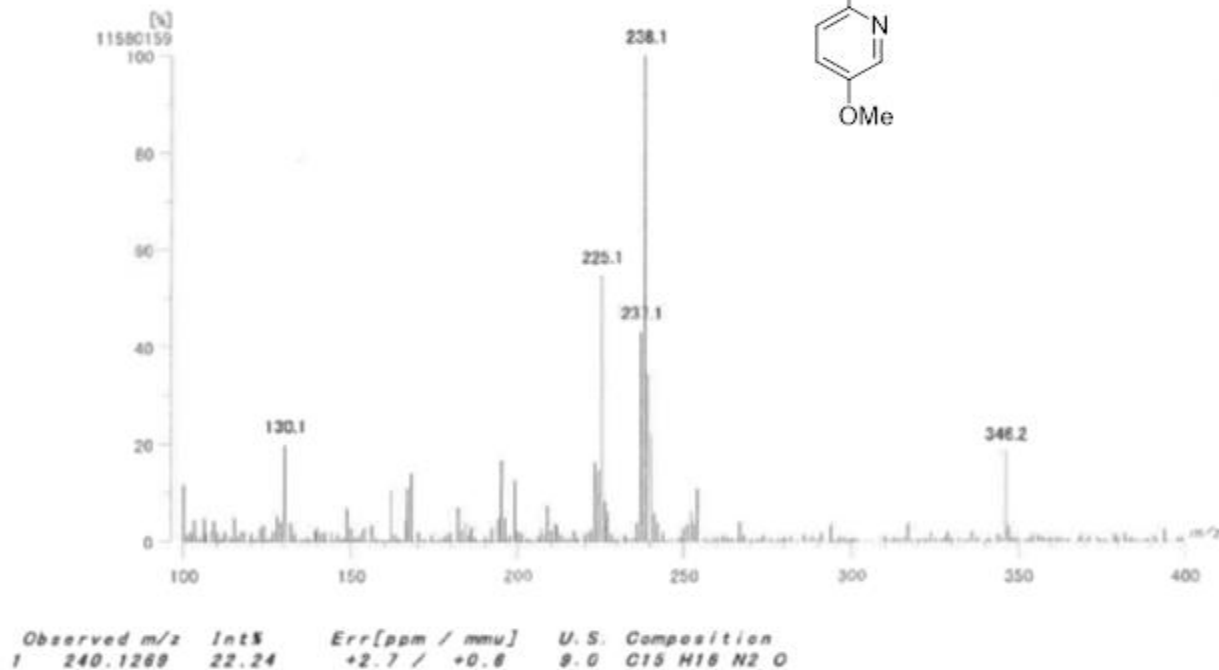
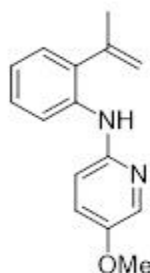
Note :

RT : 0.74 min Scan# : 23

Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 1/0

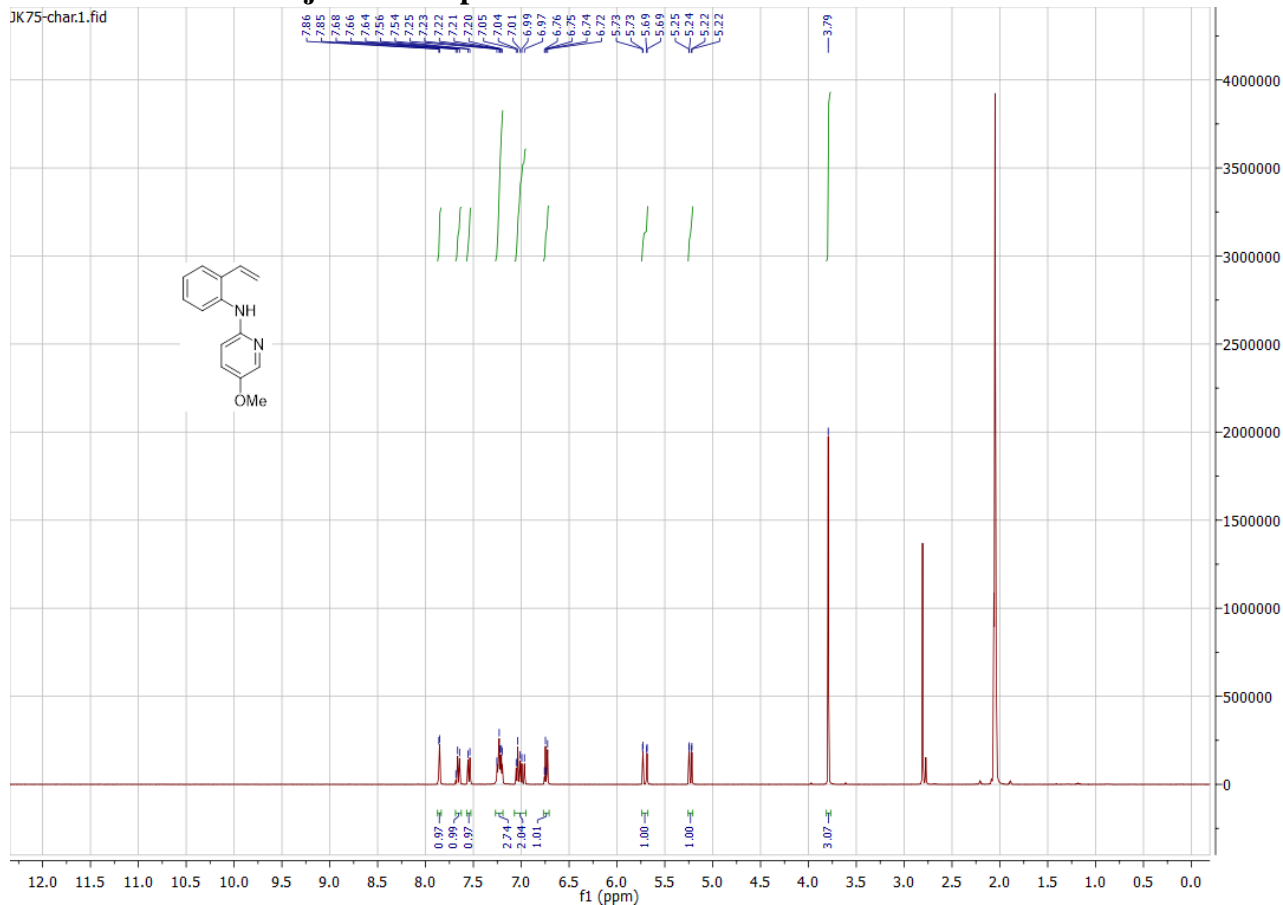
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

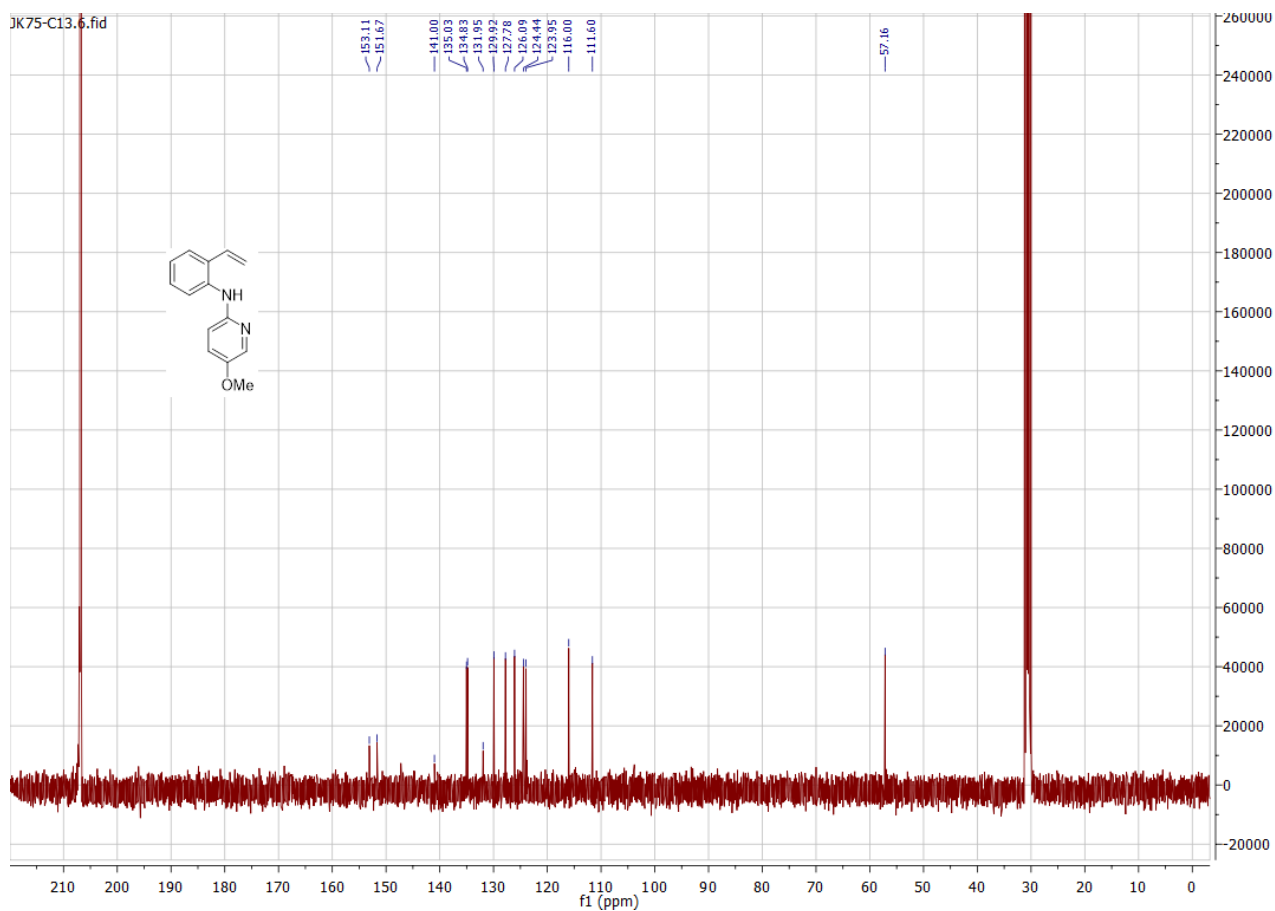
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0



Yhdisteen 406 NMR- ja HRMS-spektrit

JK75-char1.fid





[Mass Spectrum]

Data : JK75001 Date : 25-Nov-2020 13:18

Sample : JK75

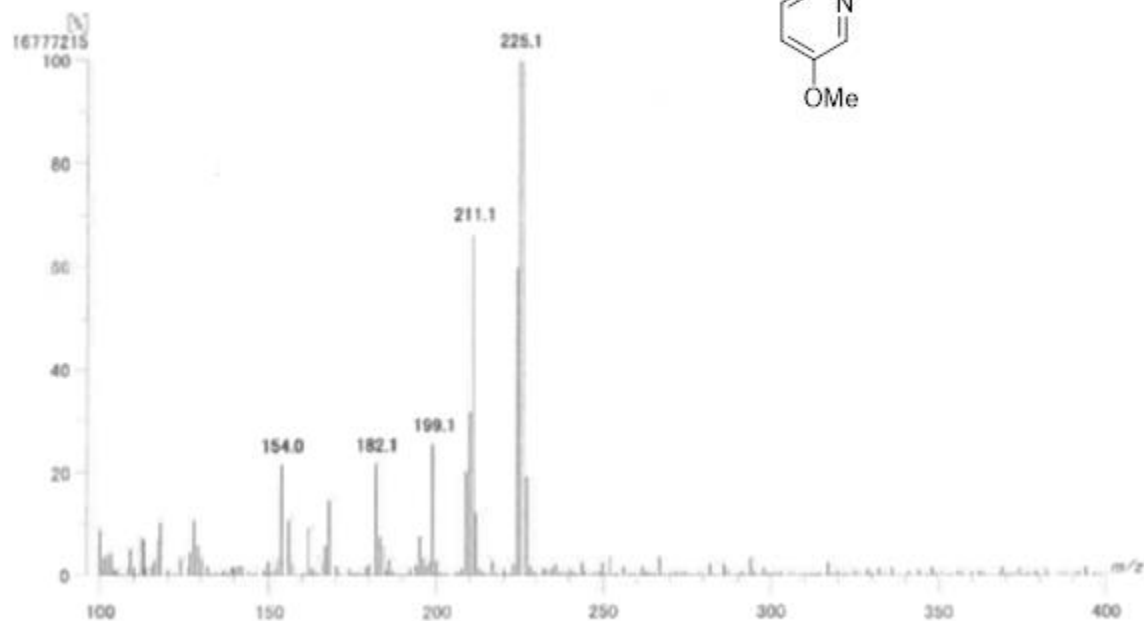
Note :

RT : 0.54 min Scan# : 17

Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 1/0

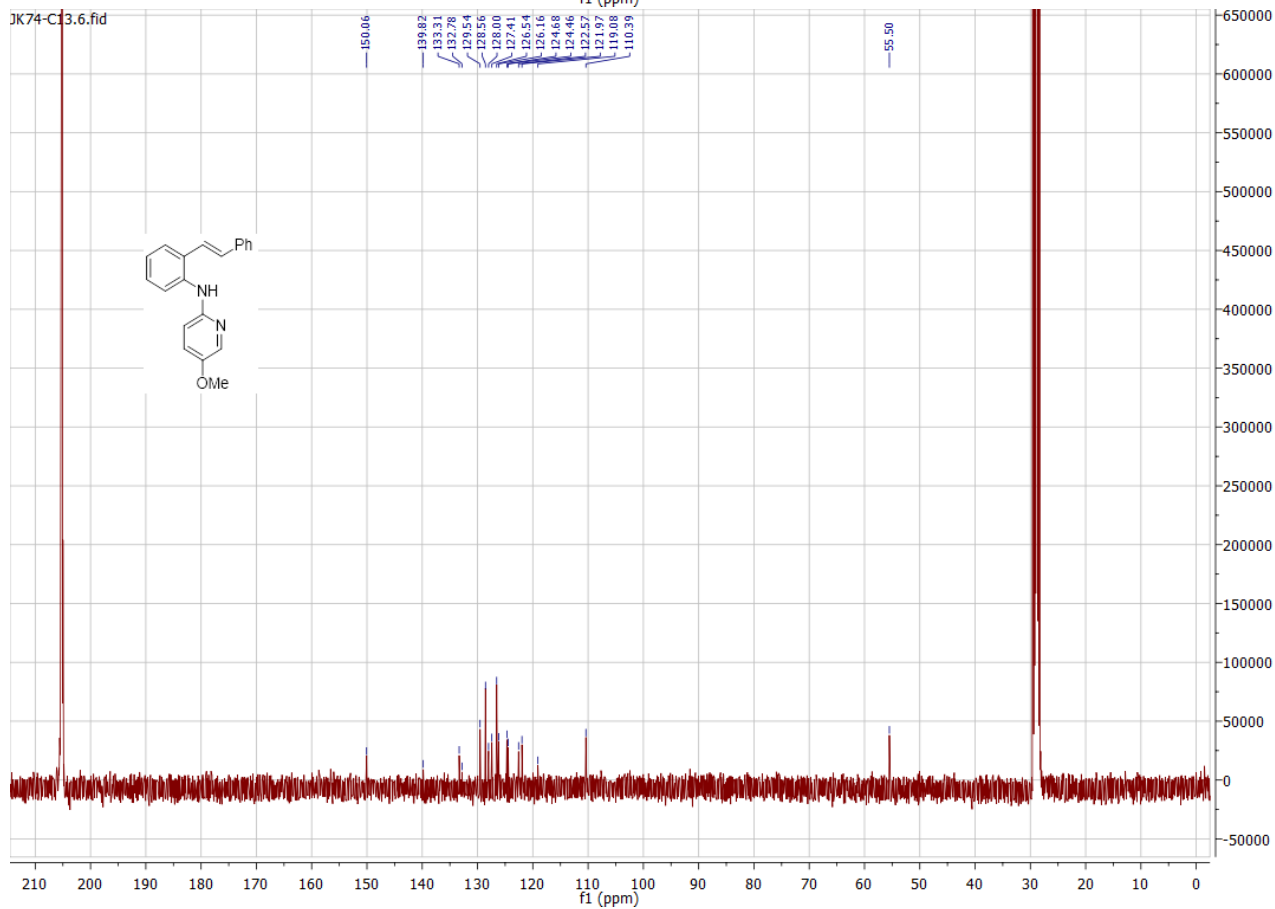
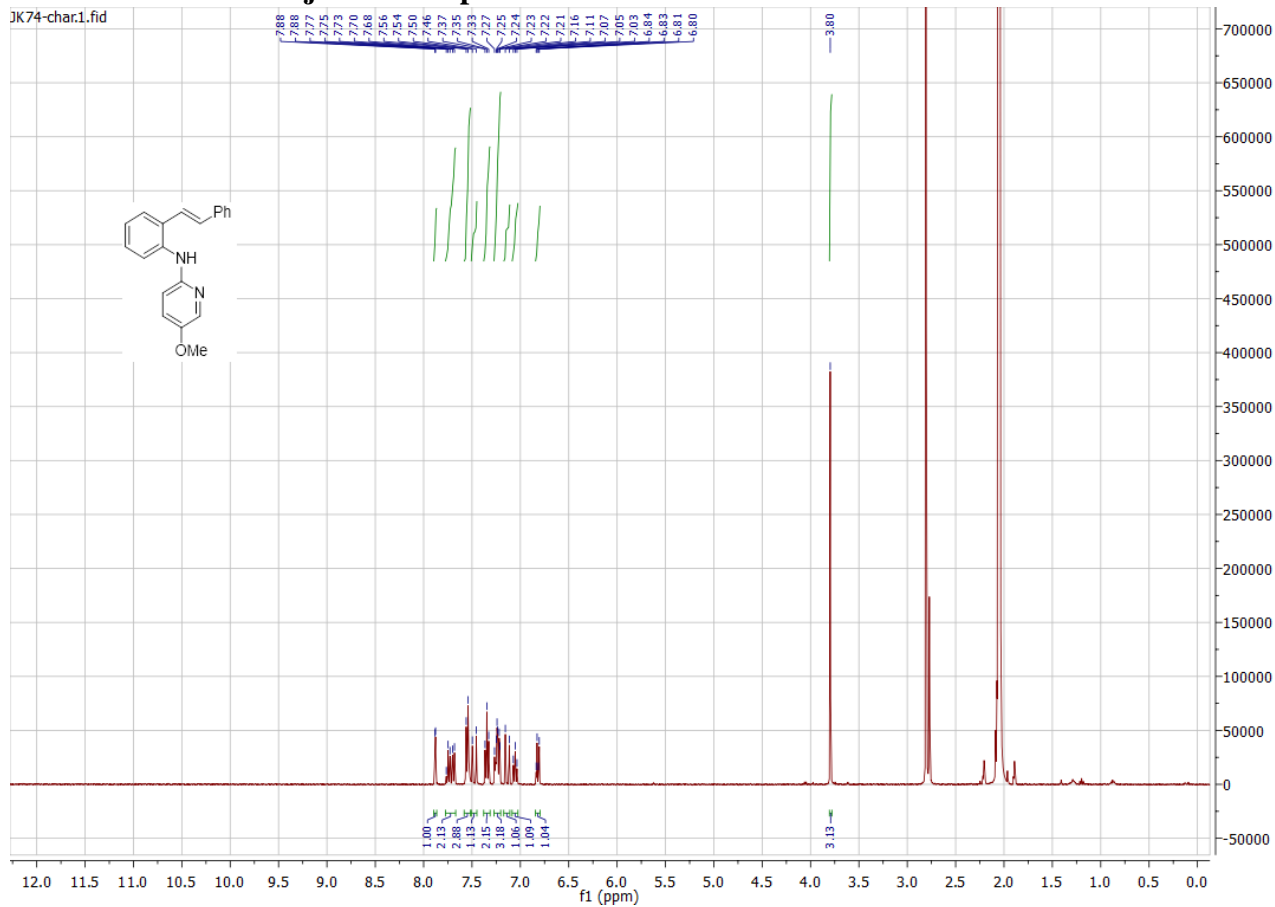
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0



Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 226.1102	100.00	-1.8 / -0.4	9.0 C14 H14 N2 O

Yhdisteen 407 NMR- ja HRMS-spektrit



[Mass Spectrum]

Data : JK74001 Date : 26-Nov-2020 15:27

Sample : JK74

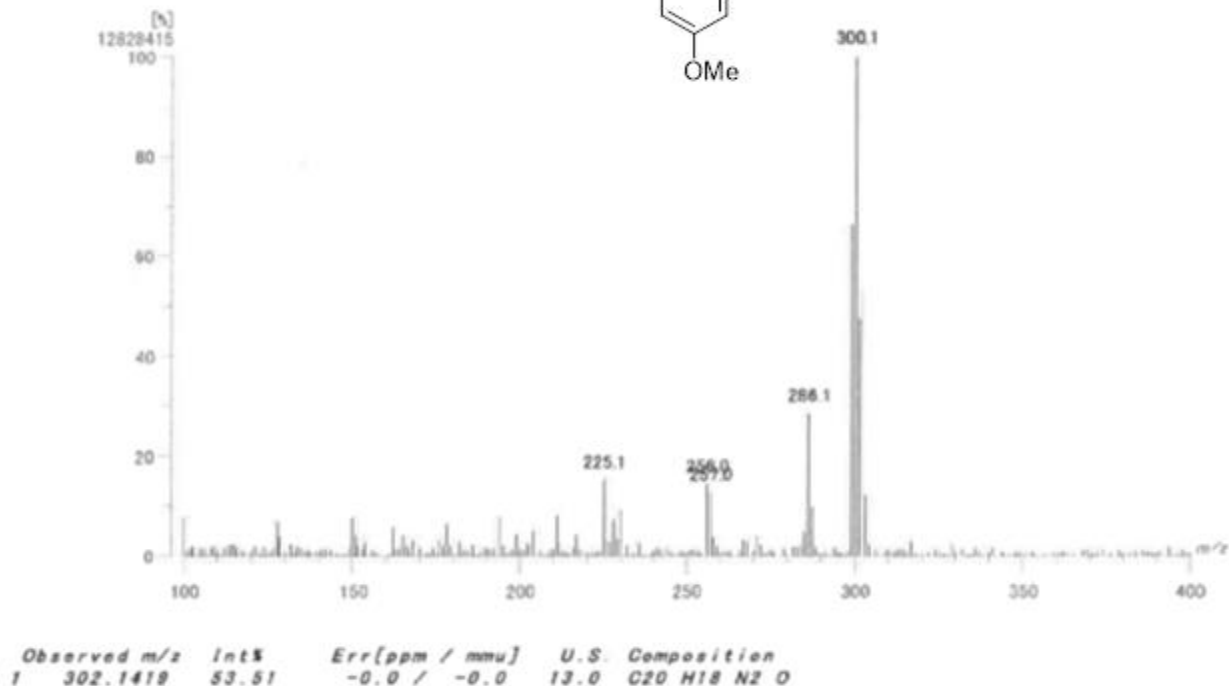
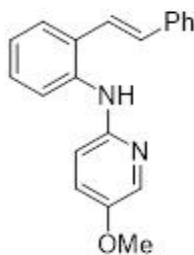
Note :

RT : 1.50 min Scan# : 46

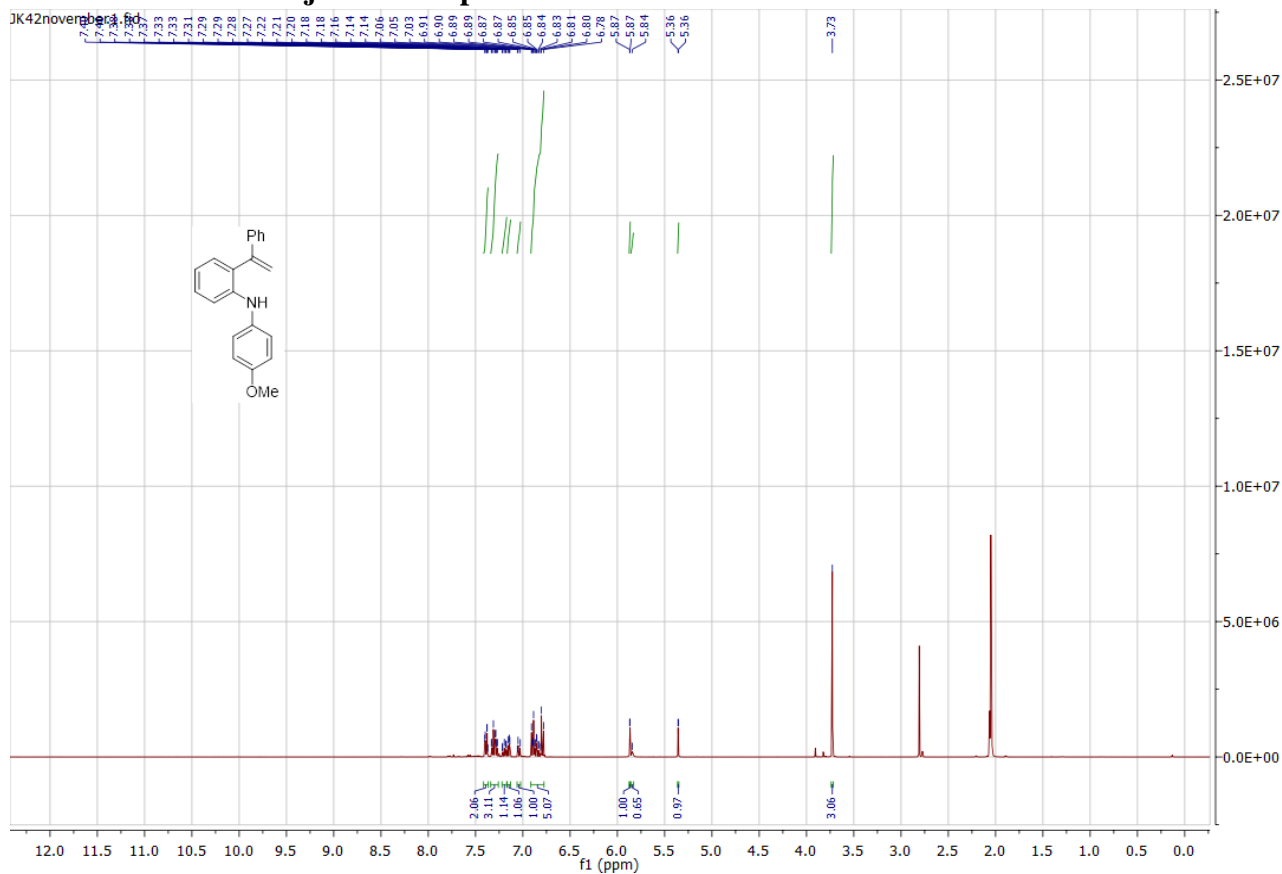
Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 1/0

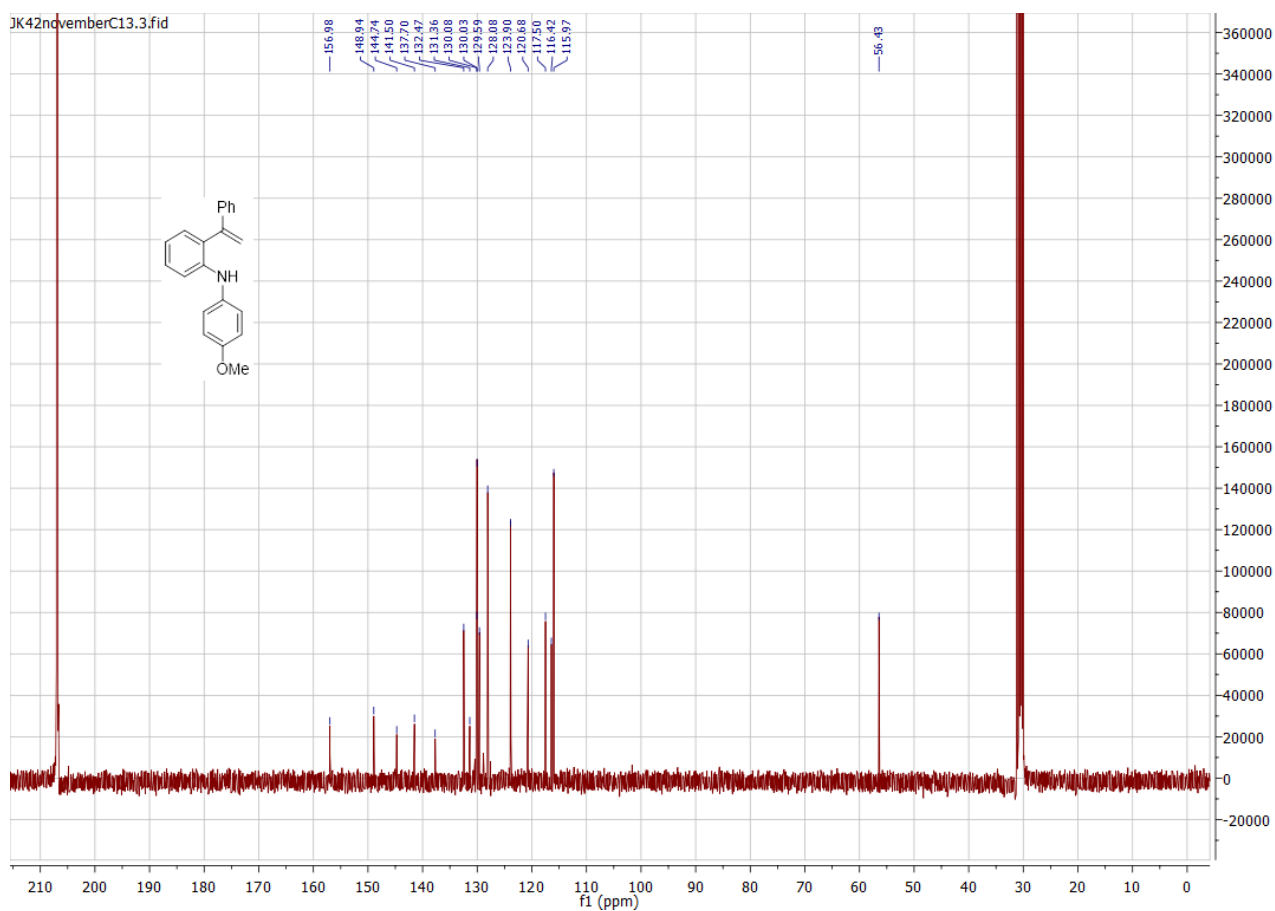
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 = 13.0



Yhdisteen 410 NMR- ja HRMS-spektrit





[Mass Spectrum]

Data : jk42001 Date : 26-Nov-2020 15:13

Sample : jk42

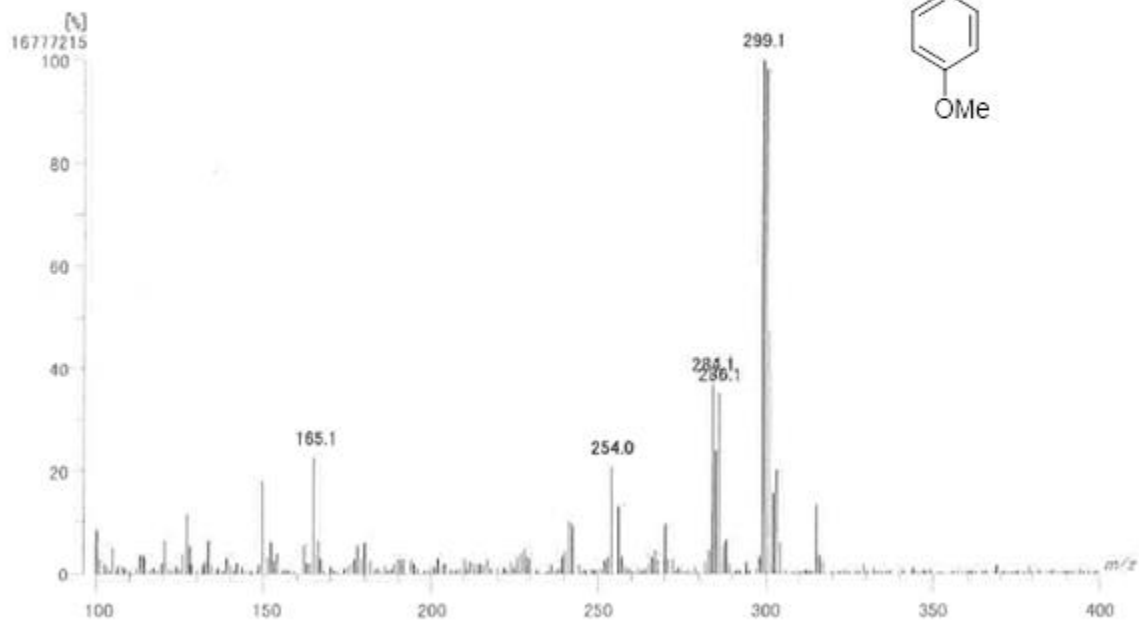
Note :

RT : 1.00 min Scan# : 31

Elements : C 24/0, H 49/0, N 1/0, O 1/0

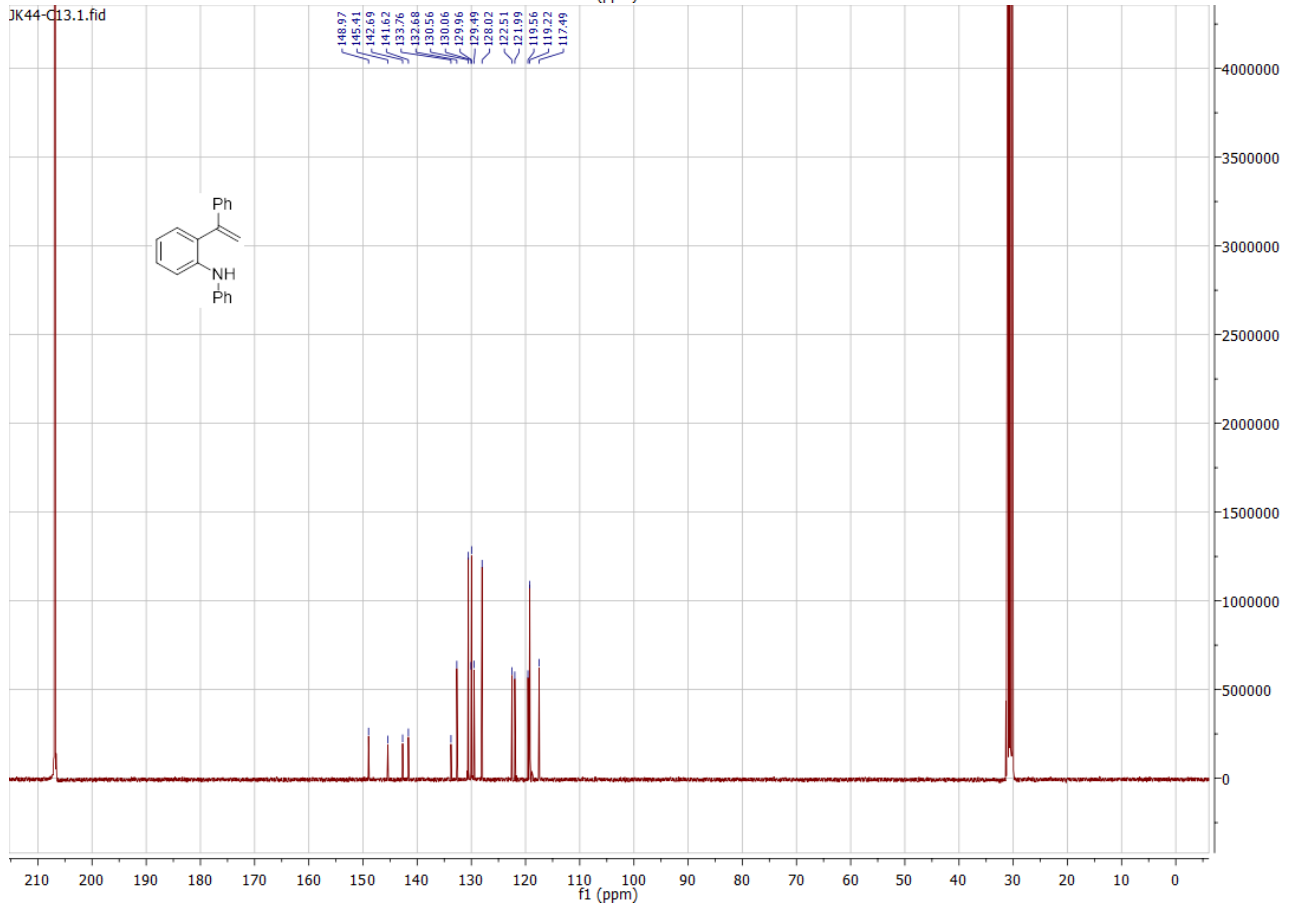
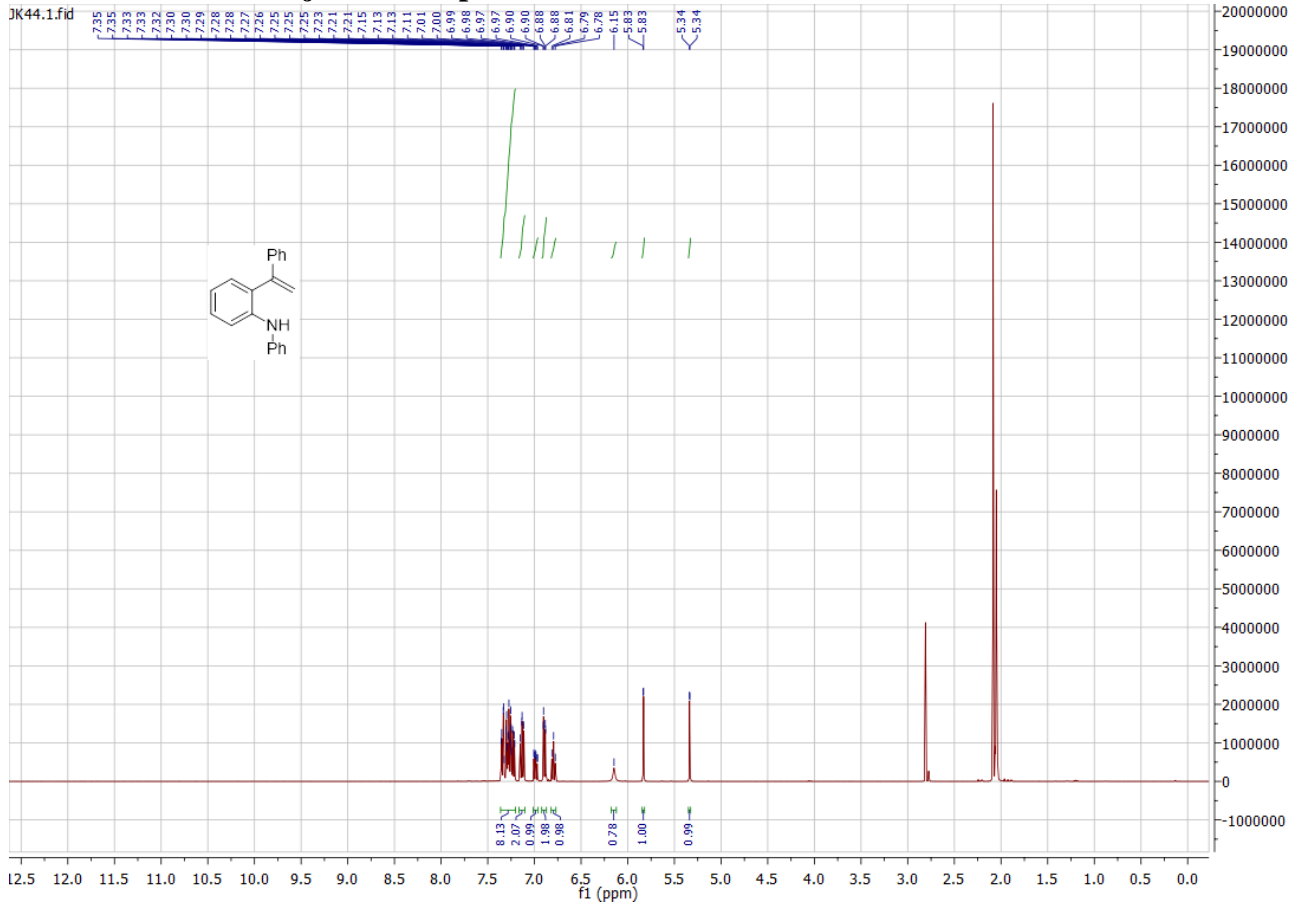
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0



Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 301.1468	47.24	+0.5 / +0.1	13.0 C21 H19 N O

Yhdisteen 411 NMR- ja HRMS-spektrit



[Mass Spectrum]

Date : jk44007 Date : 30-Nov-2020 10:14

Sample : jk72

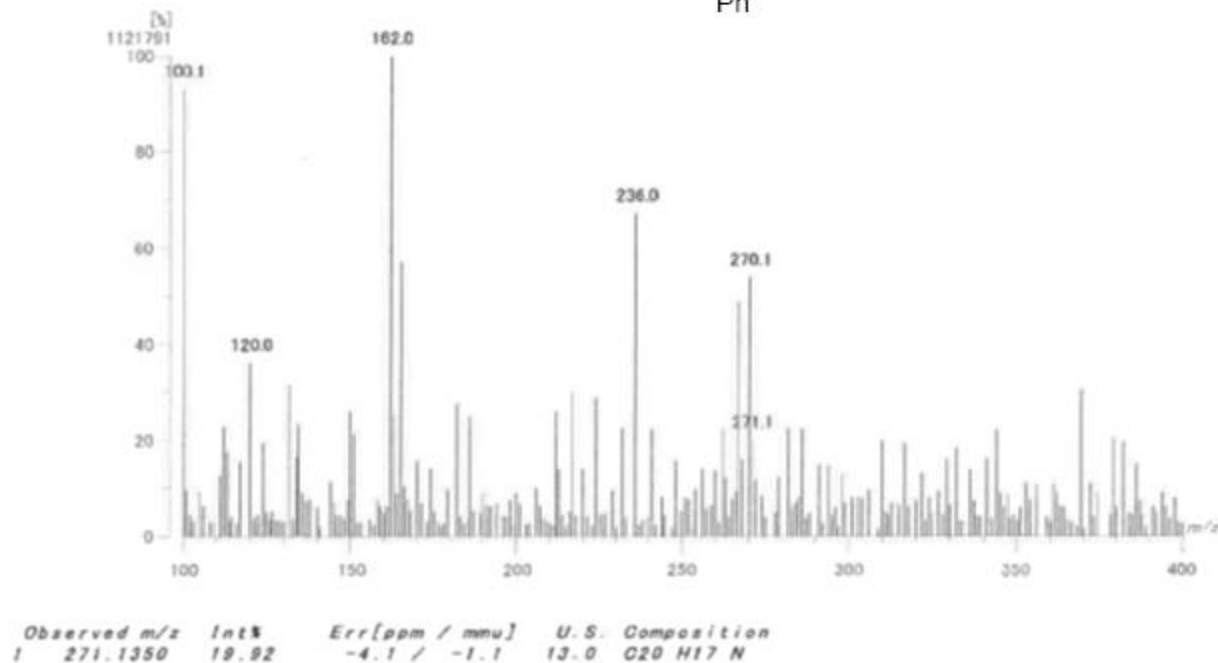
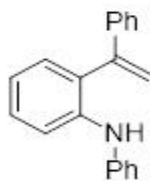
Note :

RT : 2.24 min Scan# : 68

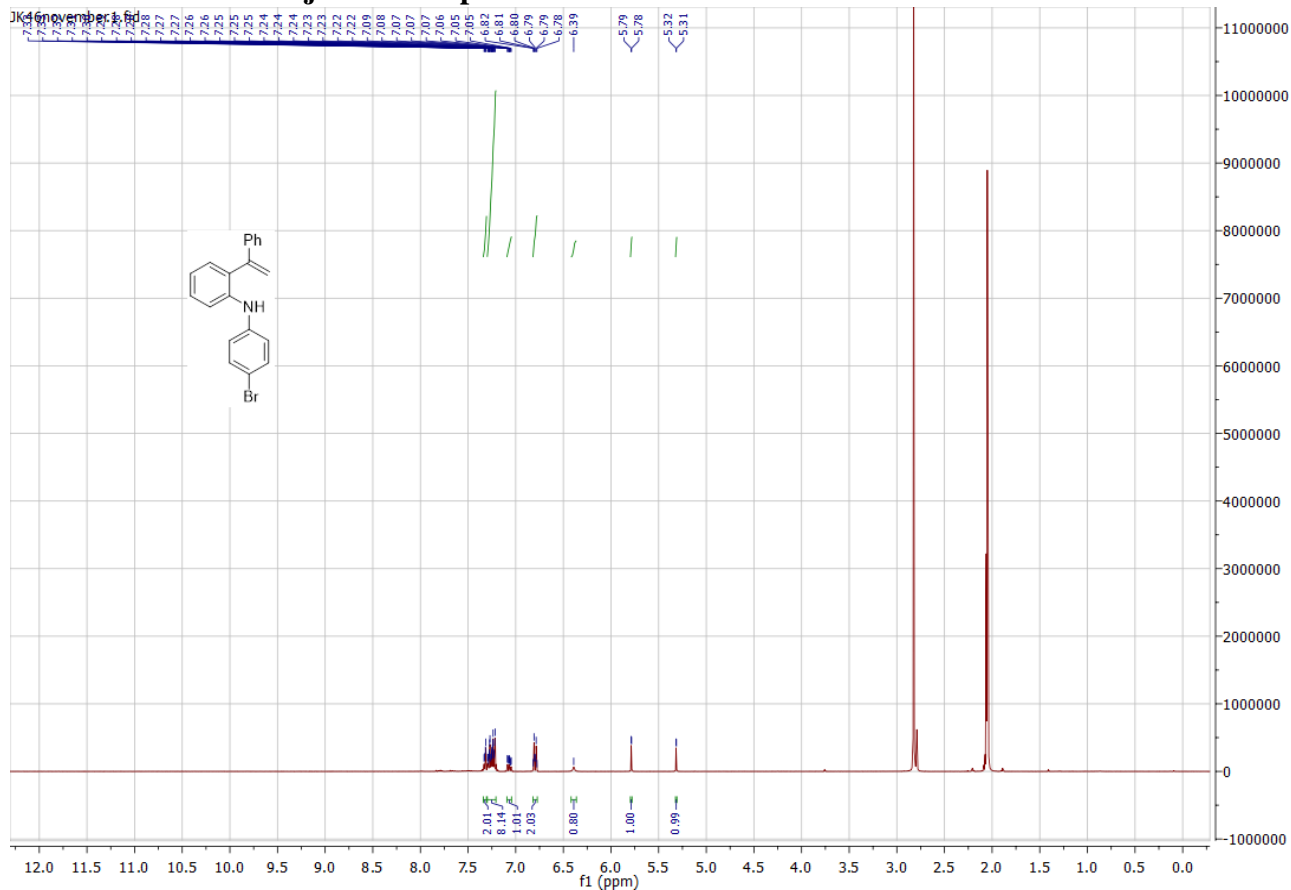
Elements : C 24/0, H 49/0, N 1/0

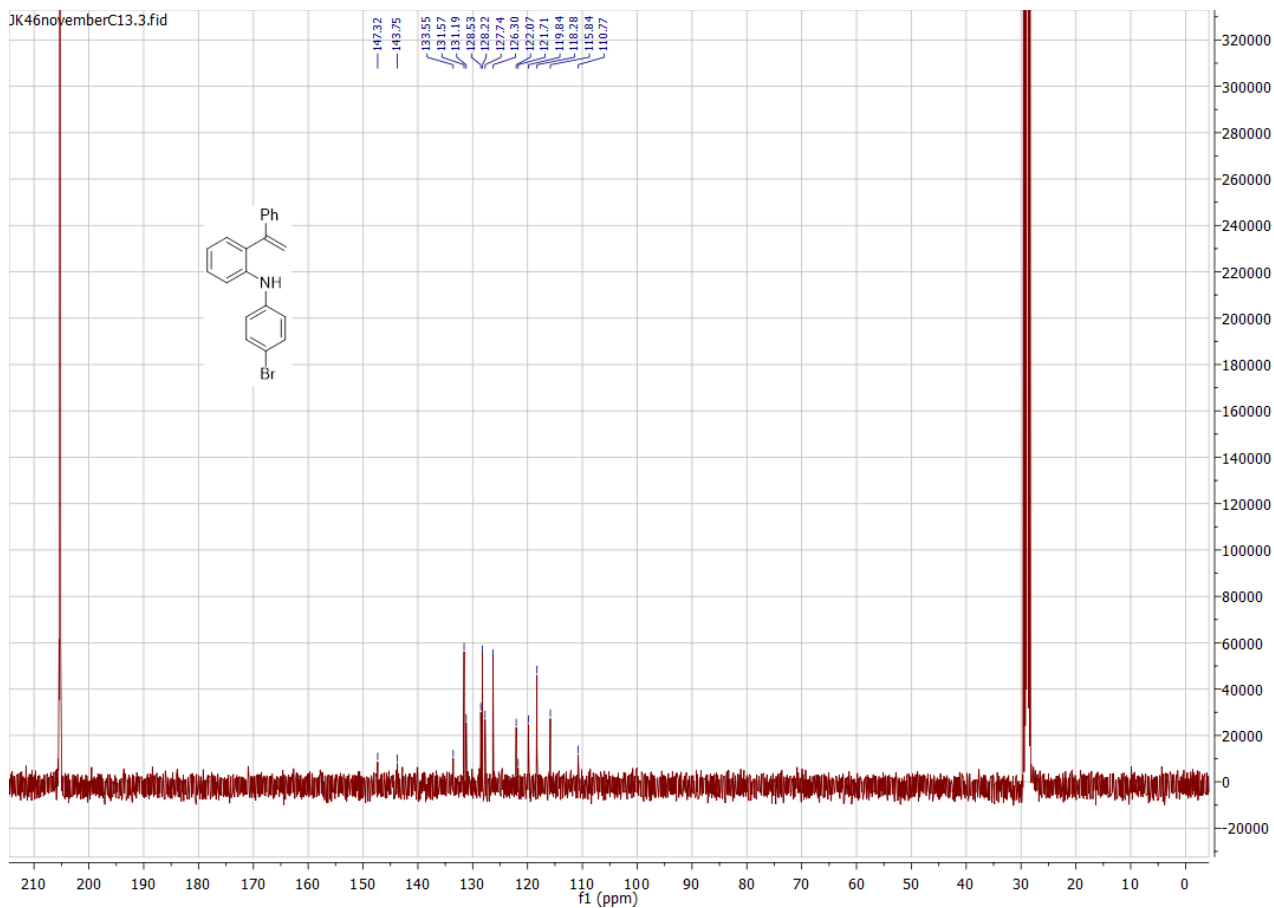
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0



Yhdisteen 412 NMR- ja HRMS-spektrit





[Mass Spectrum]

Data : jk46001 Date : 27-Nov-2020 11:20

Sample : jk46

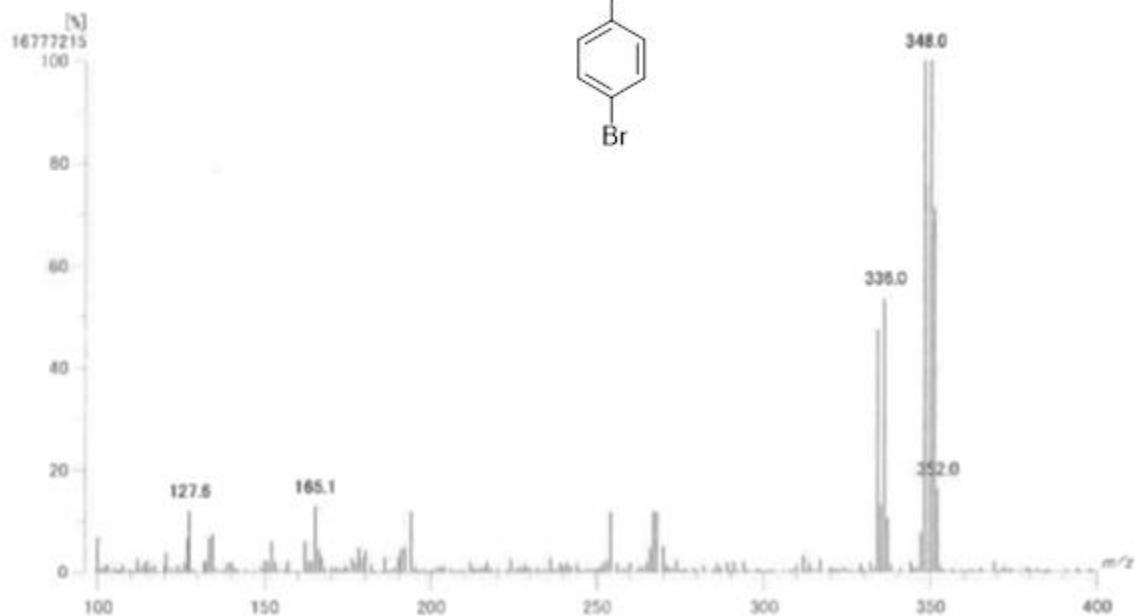
Note :

RT : 0.17 min Scan# : 6

Elements : C 24/0, H 49/0, 79Br 1/0, 81Br 1/0, N 1/0

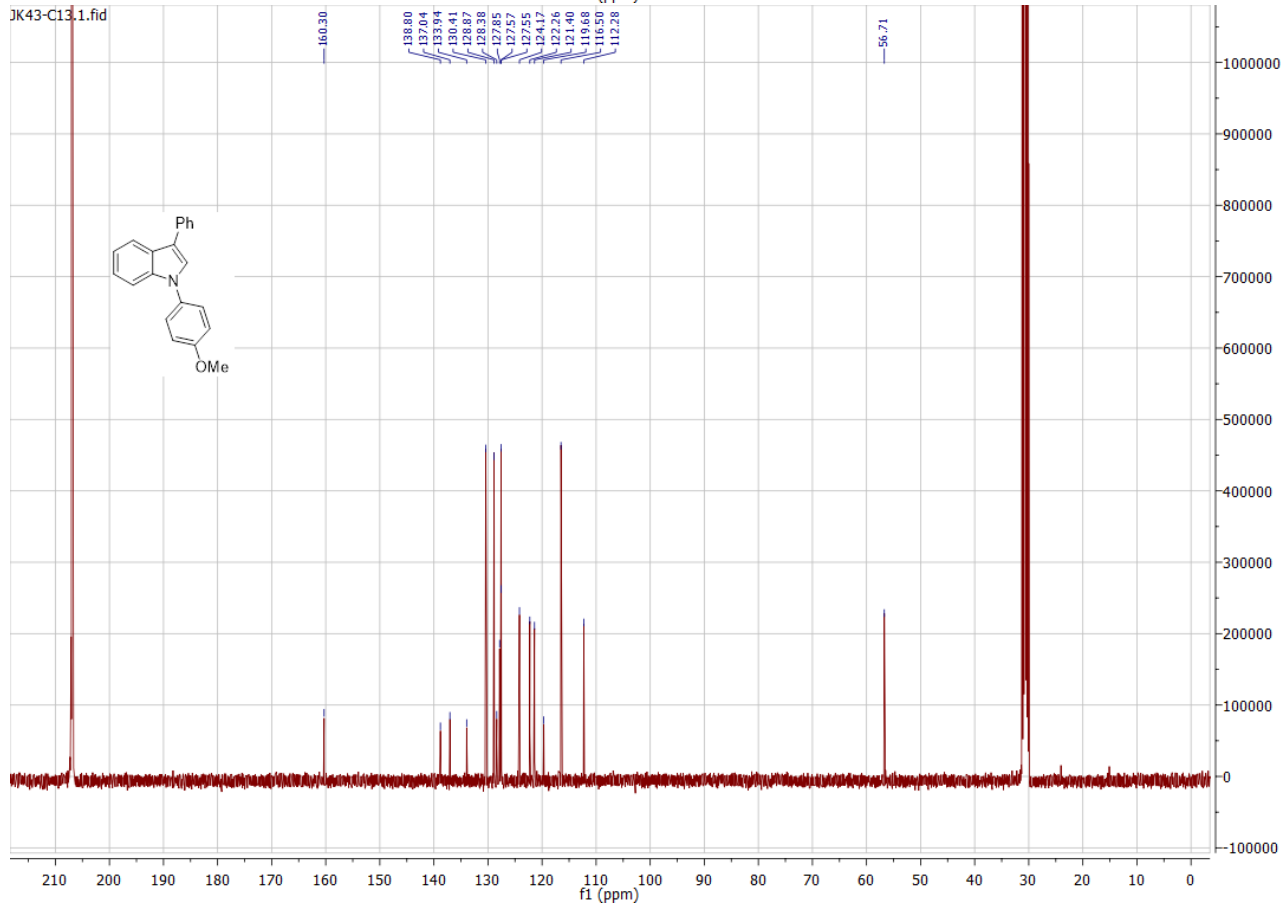
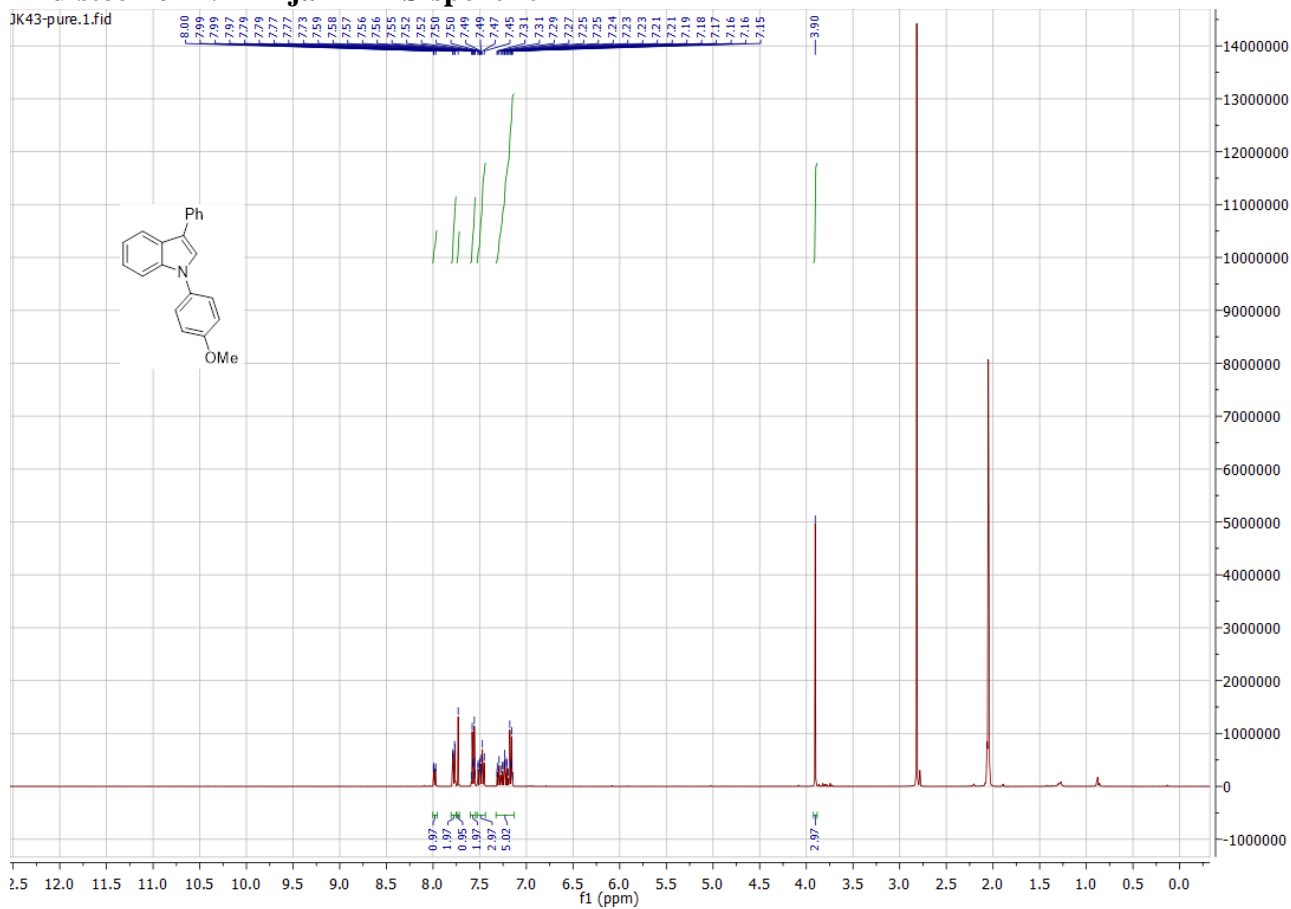
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 13.0



Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
349.0465	75.86	-0.3 / -0.1	13.0 C20 H18 79Br N

Yhdisteen 61 NMR- ja HRMS-spektrit



[Mass Spectrum]

Data : jk43001 Date : 26-Nov-2020 13:38

Sample : jk43

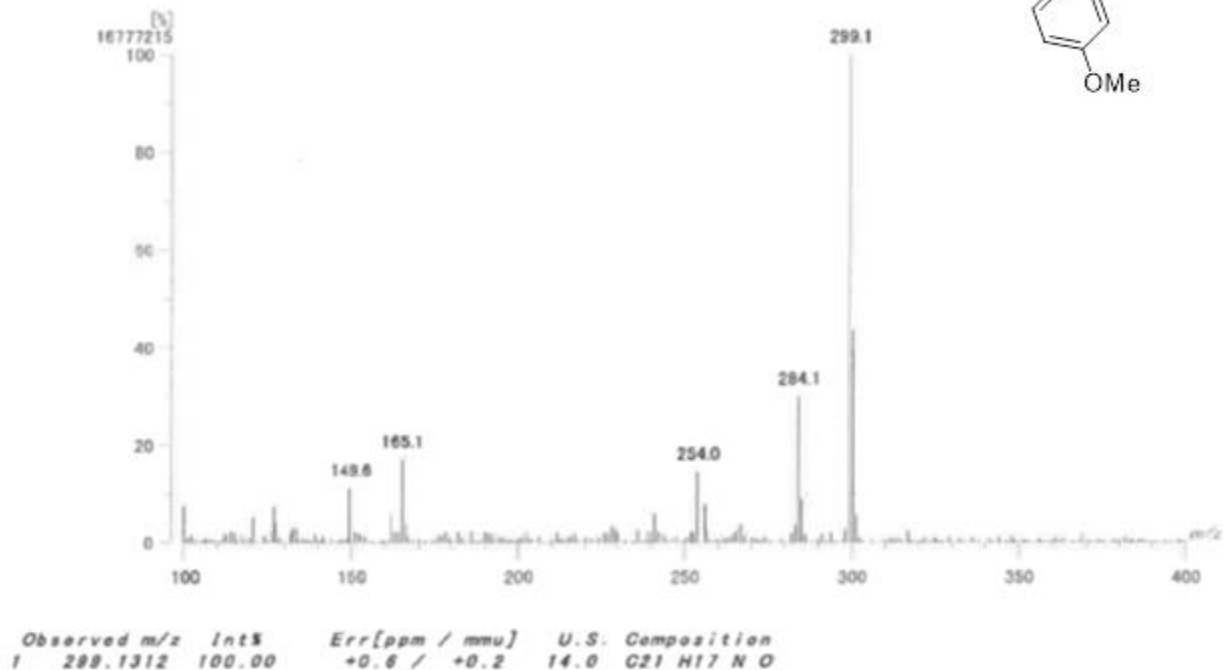
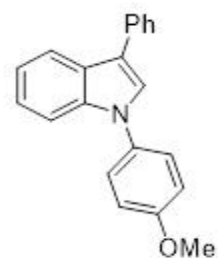
Note :

RT : 0.87 min Scan# : 27

Elements : C 24/0, H 49/0, N 1/0, O 1/0

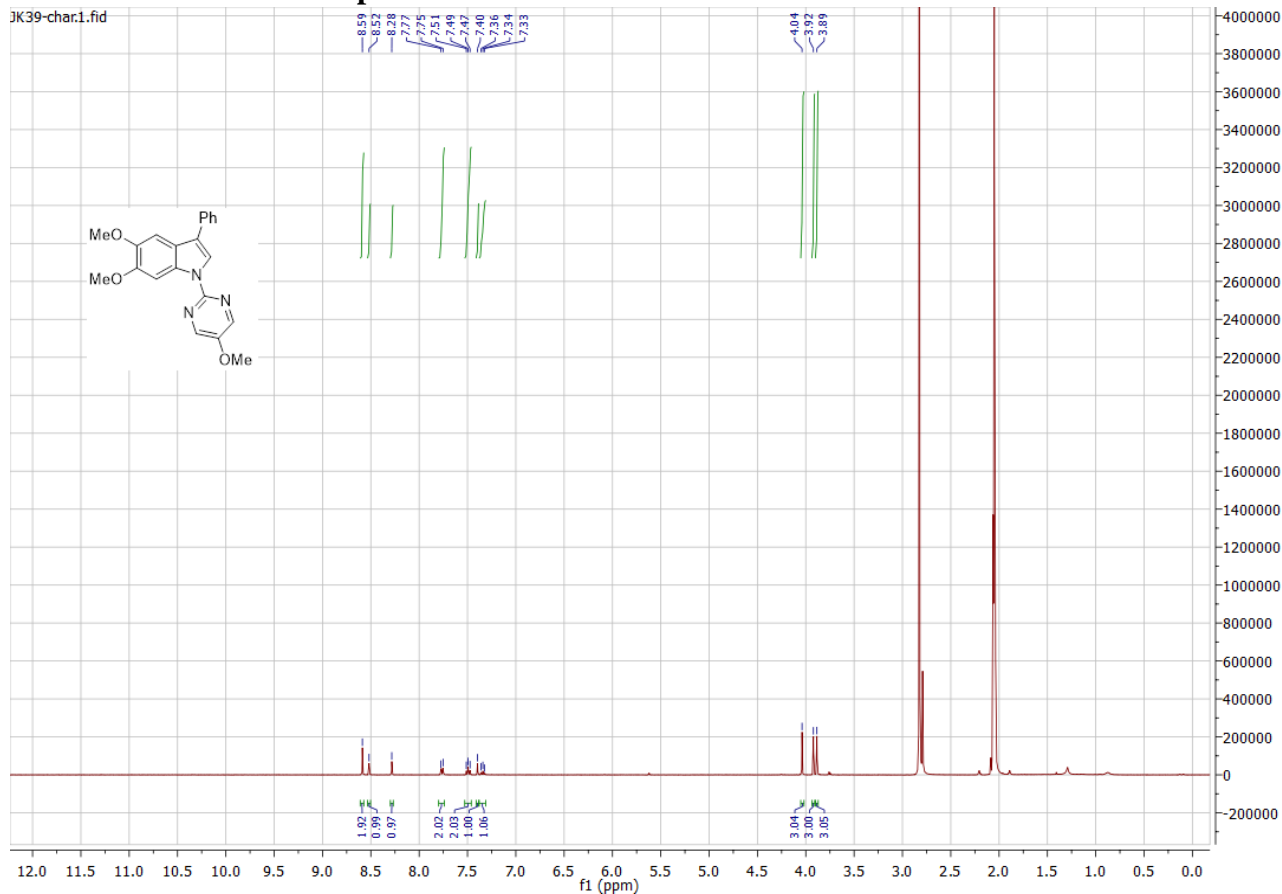
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 14.0



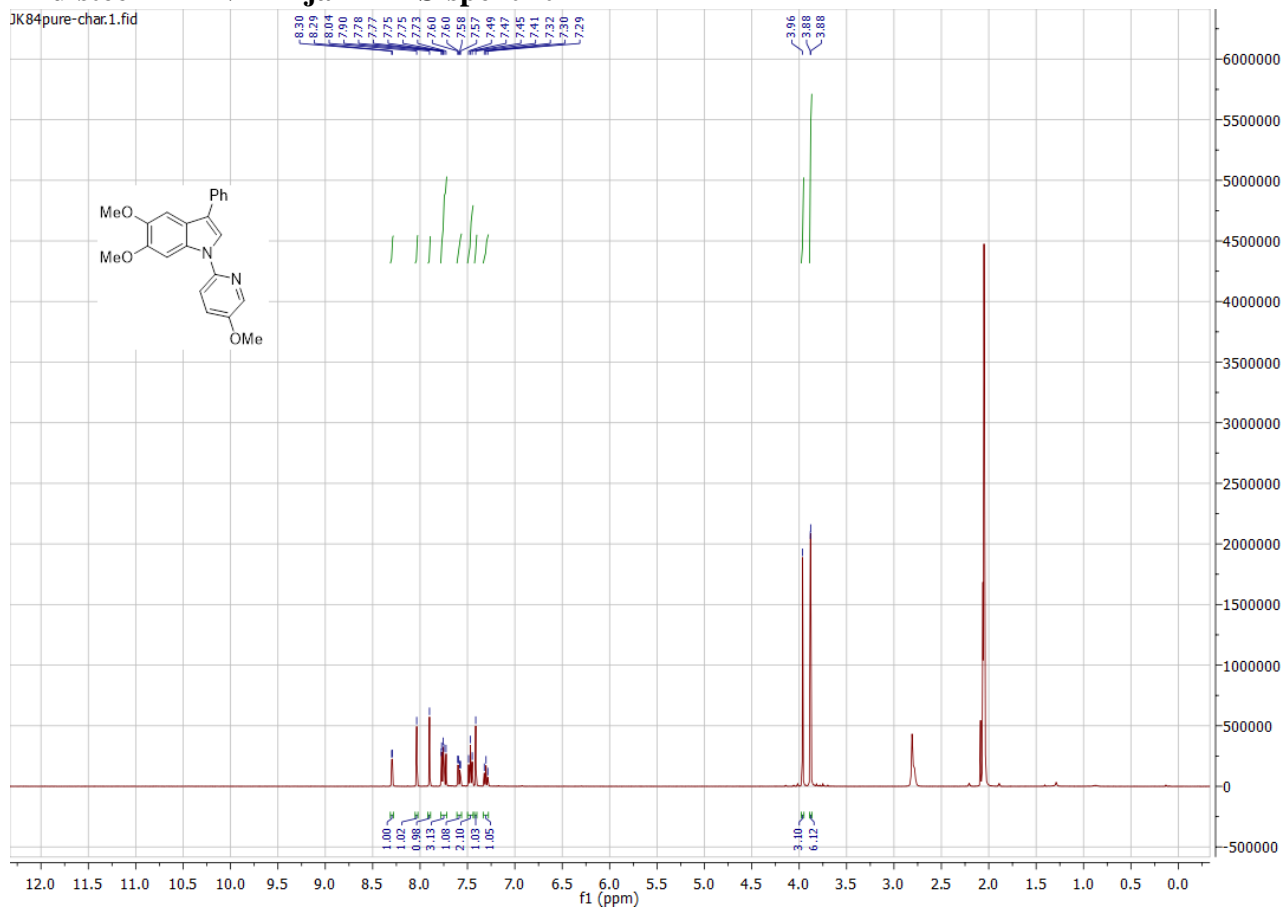
Yhdisteen 415 ¹H-NMR-spektri

JK39-char1.fid

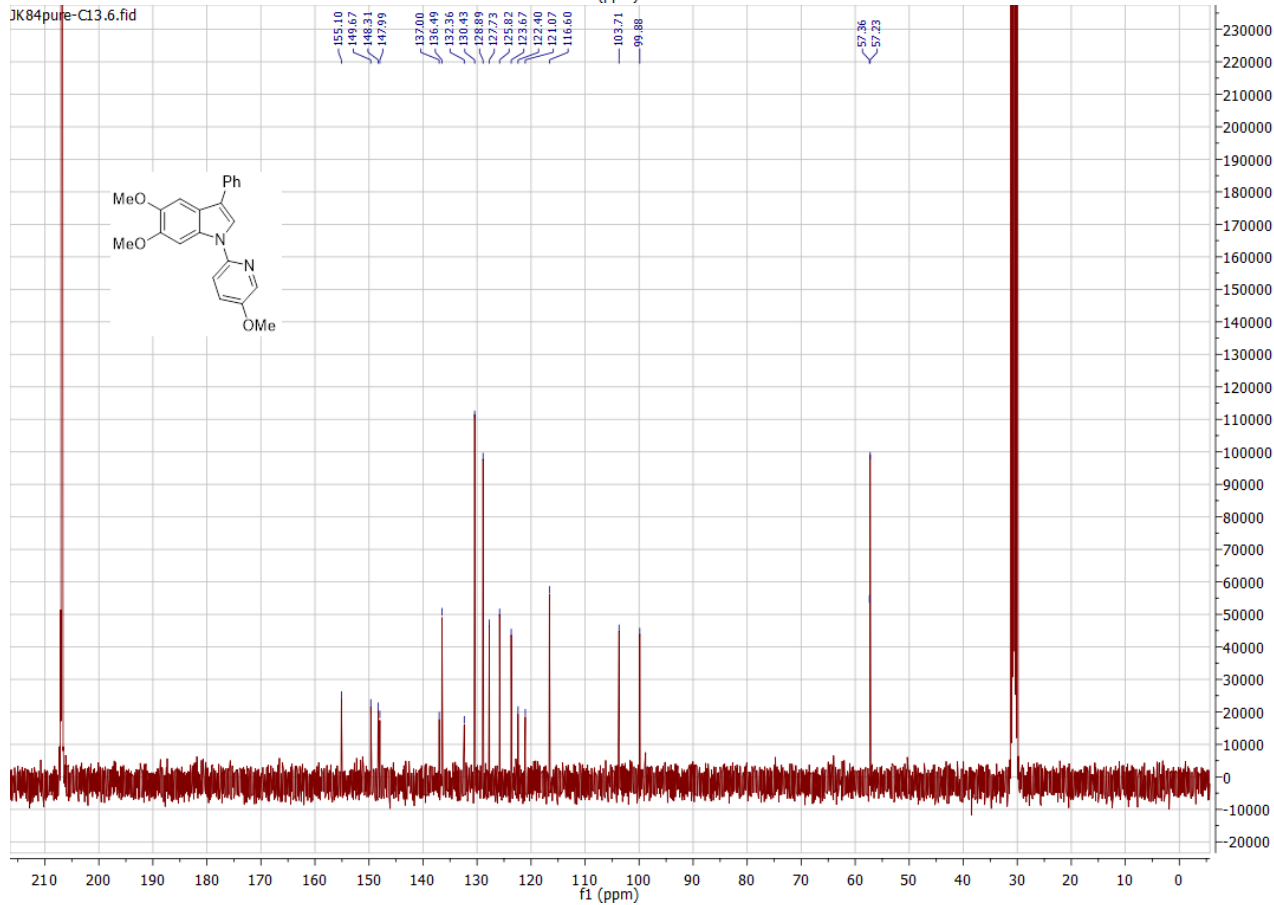


Yhdisteen 417 NMR- ja HRMS-spektrit

JK84pure-char.1.fid



JK84pure-C13.6.fid



[Mass Spectrum]

Data : jk84002 Date : 27-Nov-2020 11:35

Sample : jk84

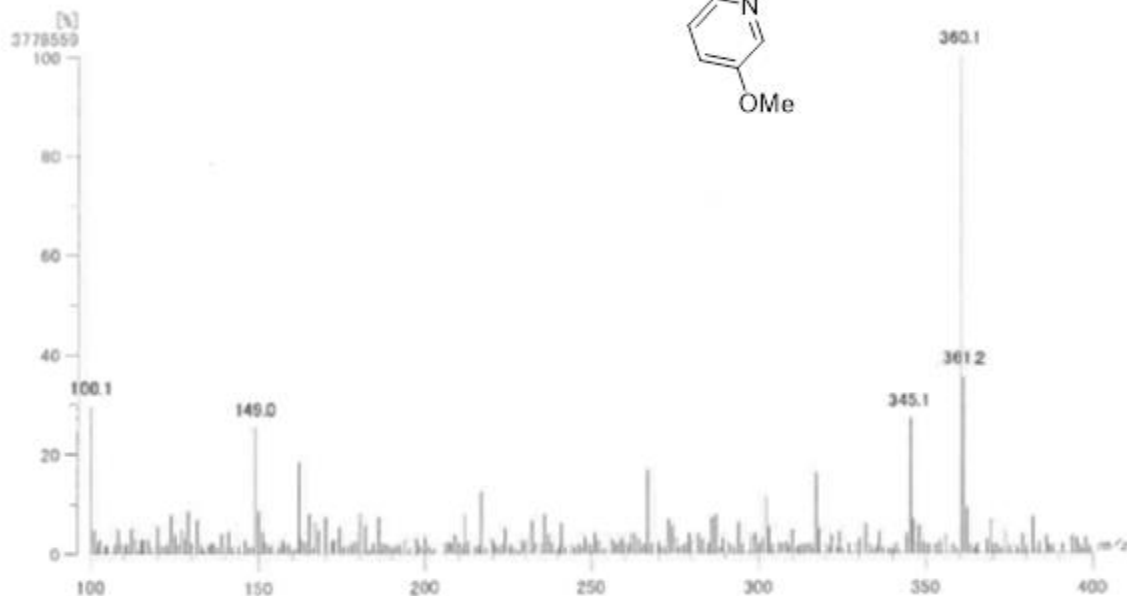
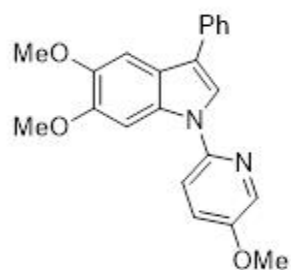
Note :

RT : 0.74 min Scan# : 23

Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 3/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

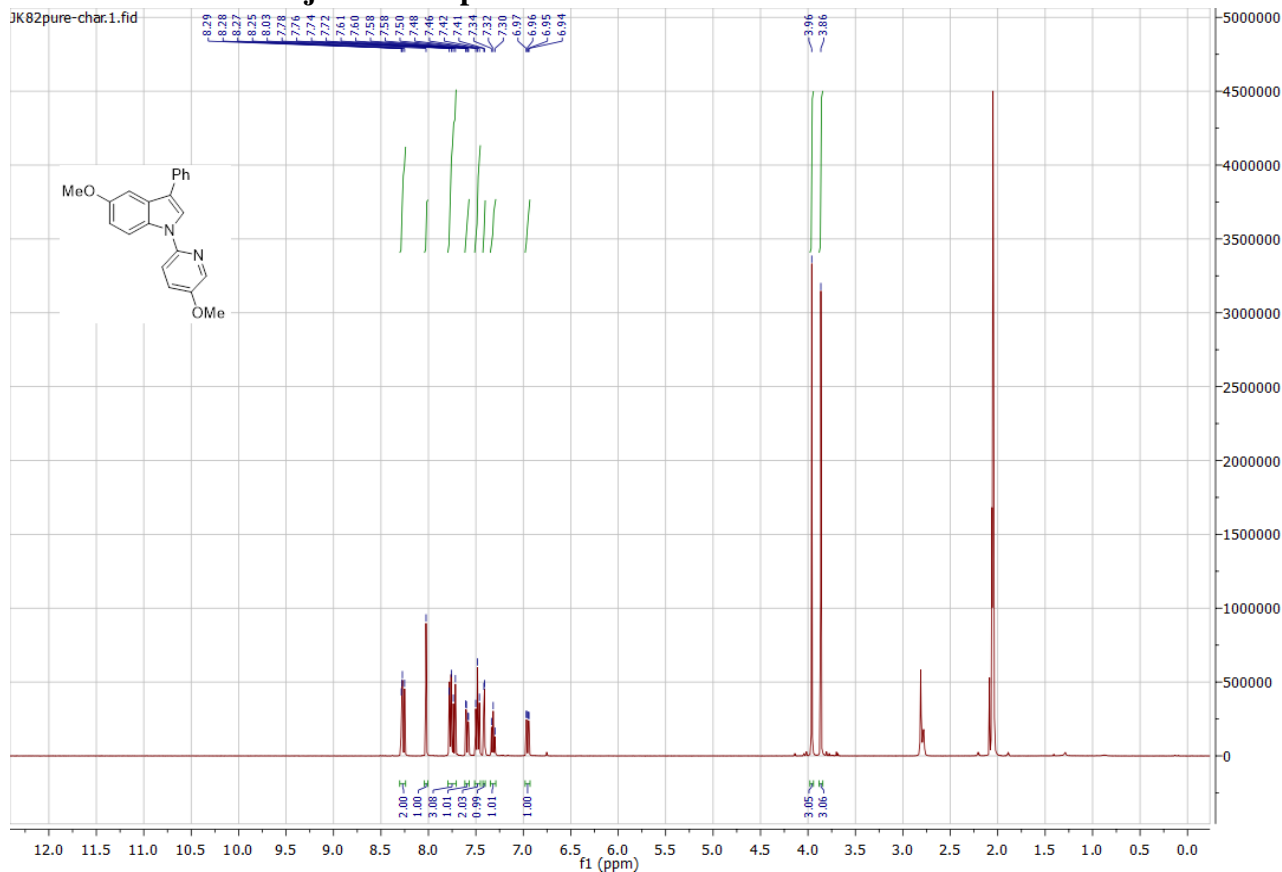
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 14.0

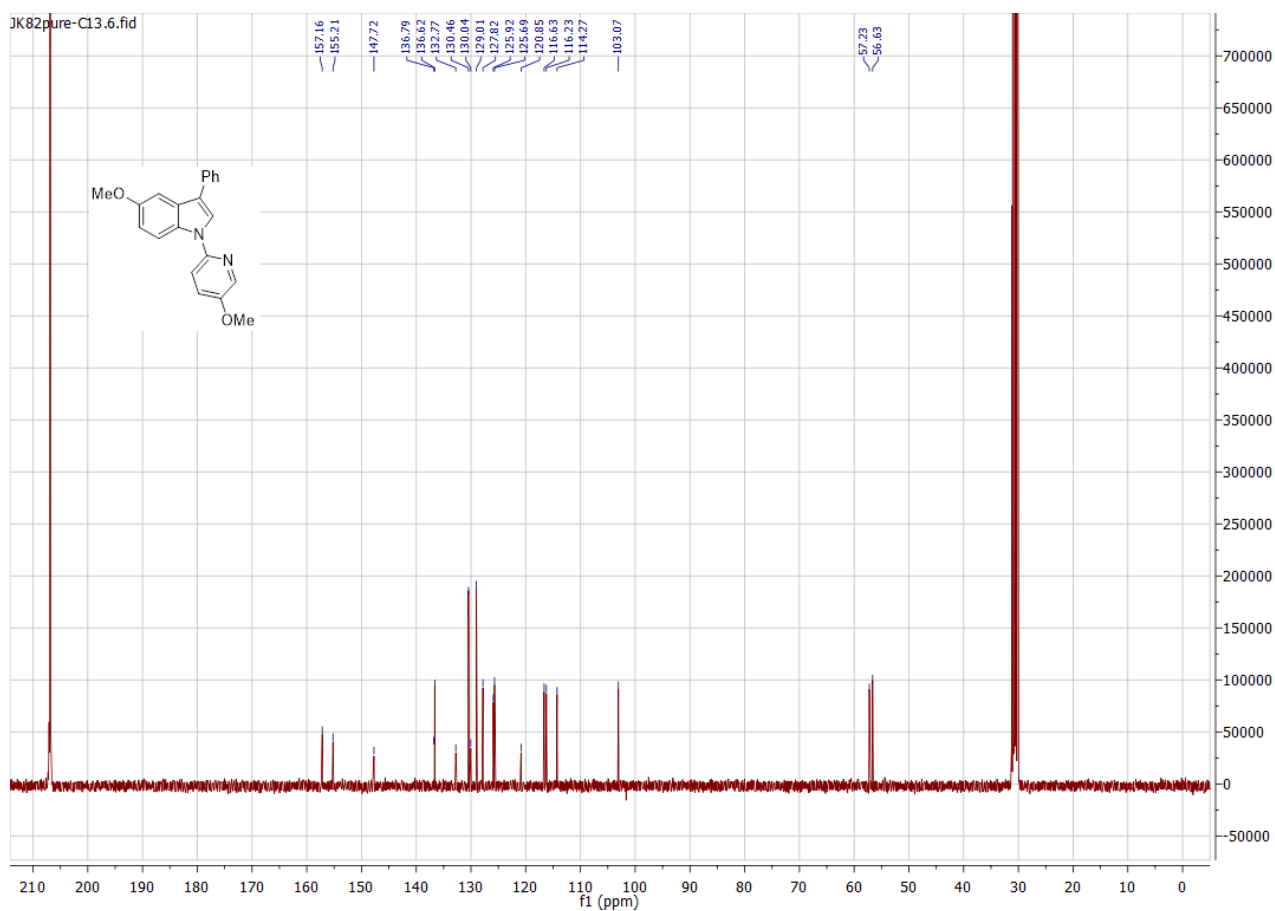


Observed m/z	Int%	Err [ppm / mmu]	U.S. Composition
1 360.1485	100.00	+3.1 / +1.1	14.0 C22 H20 N2 O3

Yhdisteen 418 NMR- ja HRMS-spektrit

JK82pure-char.1.fid





[Mass Spectrum]

Data : JK82001 Date : 27-Nov-2020 10:14

Sample : JK82

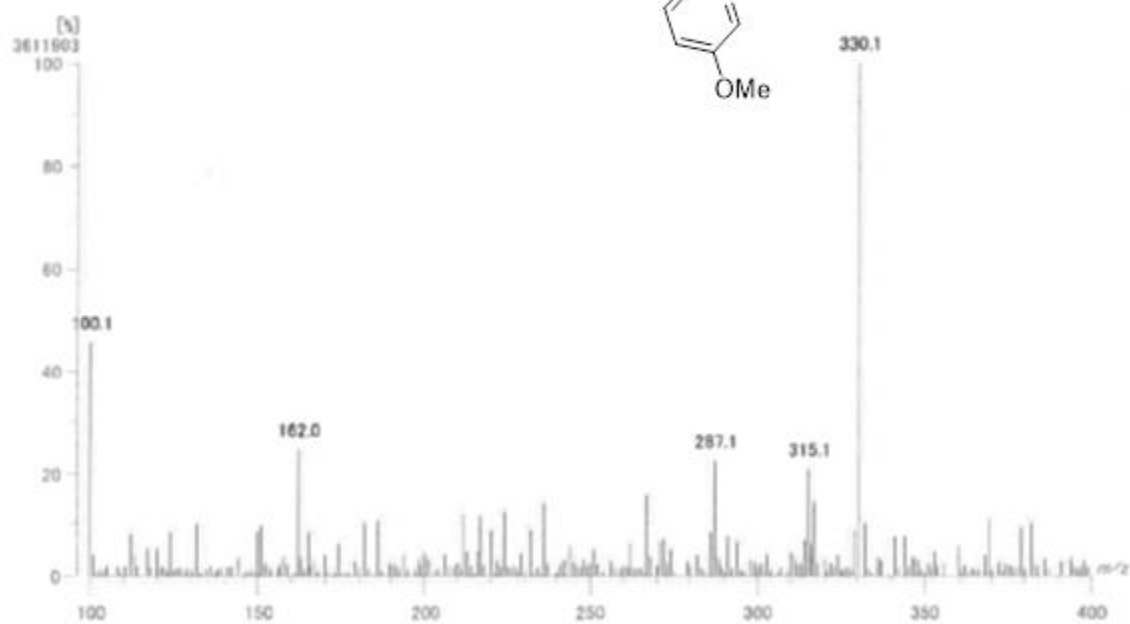
Note :

RT : 1.97 min Scan# : 60

Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 2/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

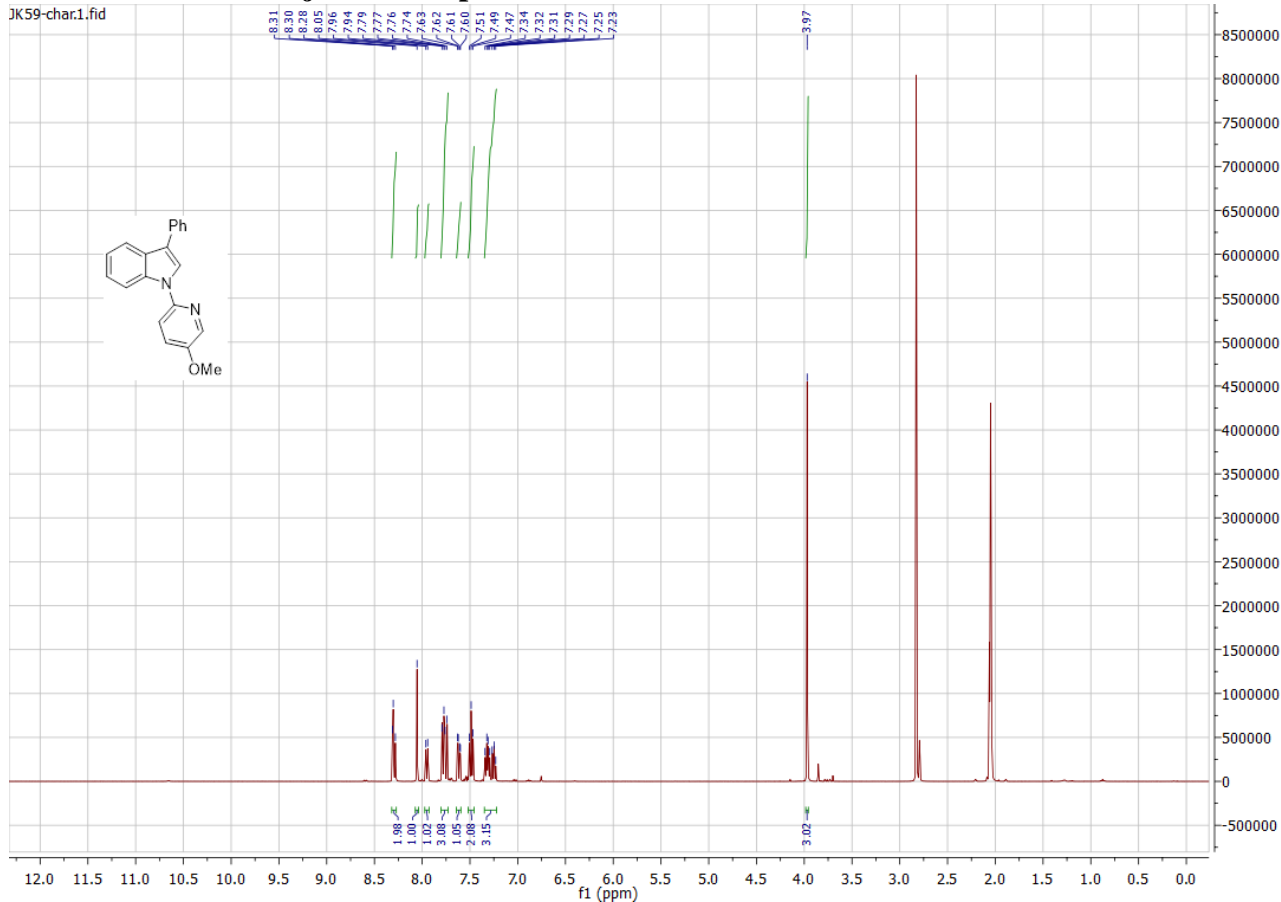
Unsaturation (U.S.) : -0.5 ~ 14.0



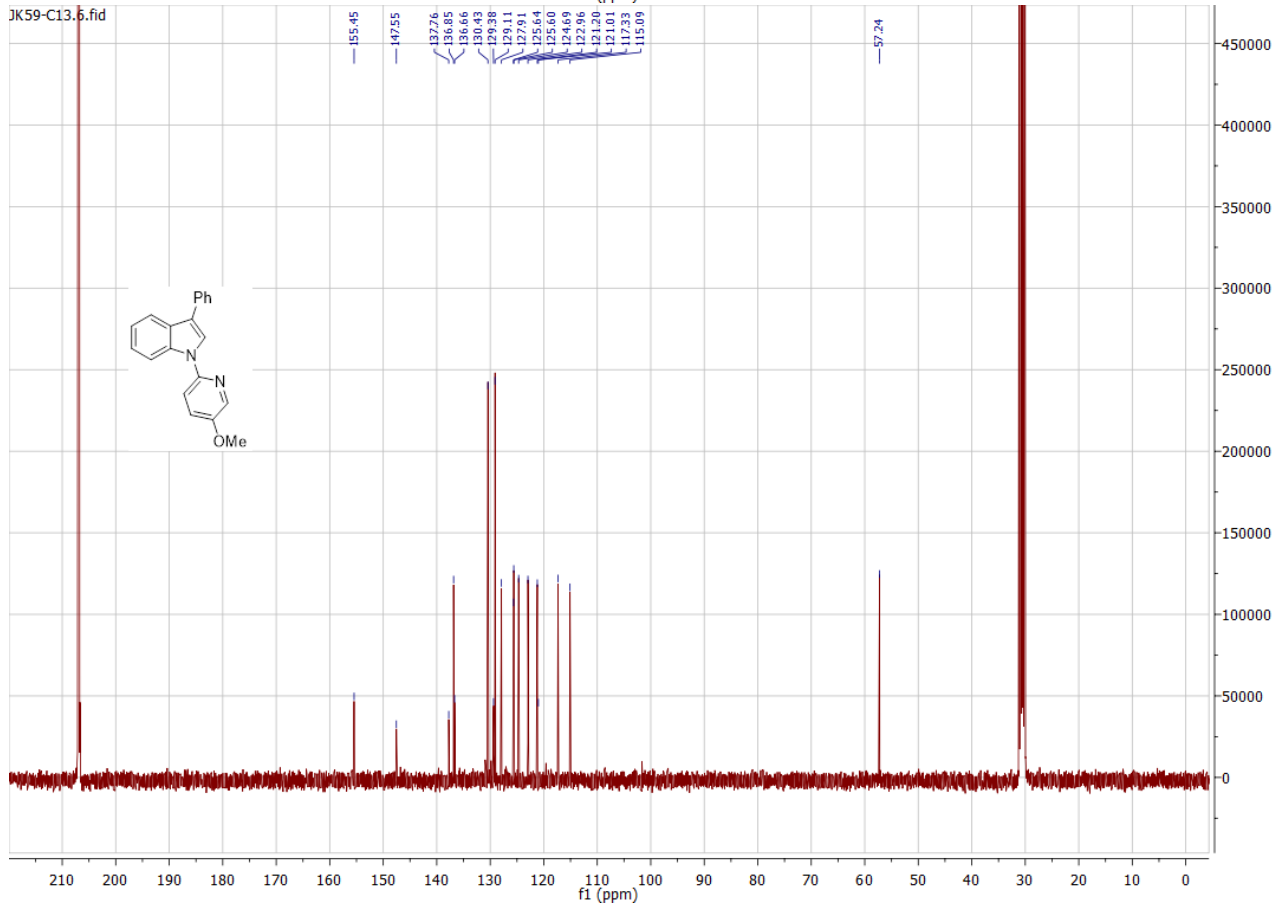
Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 330.1378	100.00	+2.9 / +1.0	14.0 C21 H18 N2 O2

Yhdisteen 419 NMR- ja HRMS-spektrit

JK59-char1.fid



JK59-C13.6.fid



[Mass Spectrum]

Data : jk59001 Date : 04-Dec-2020 14:33

Sample : jk59

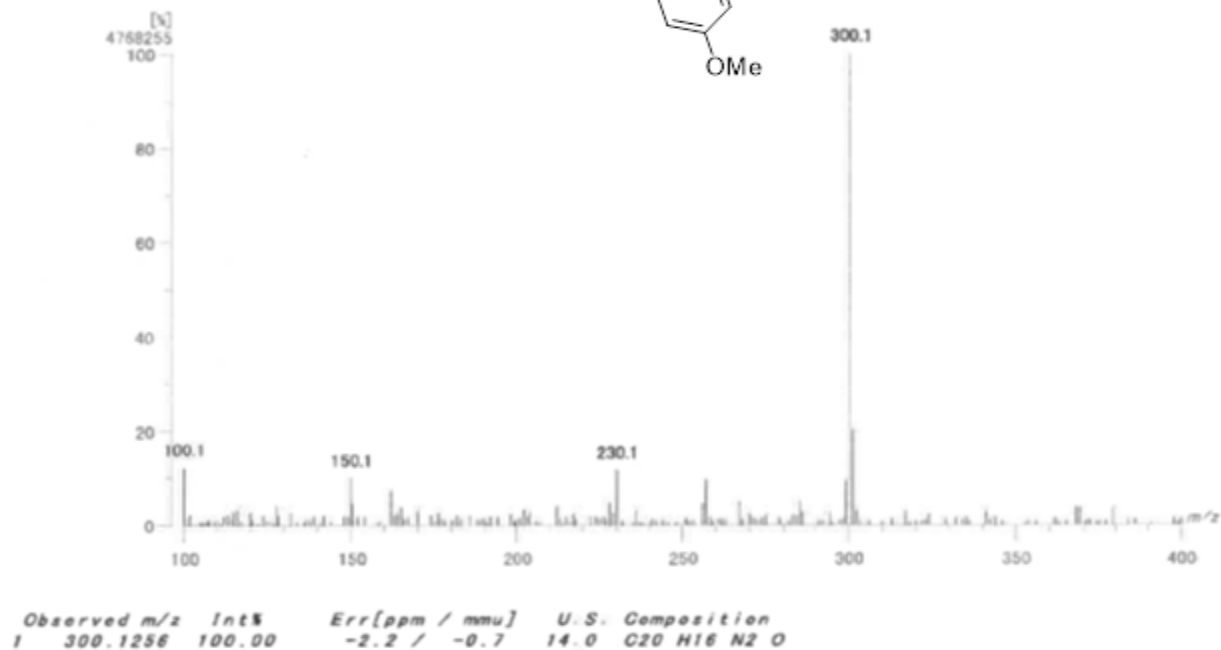
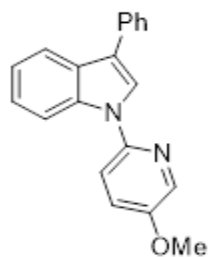
Note :

RT : 1.67 min Scan# : 51

Elements : C 24/0, H 18/0, N 2/0, O 1/0

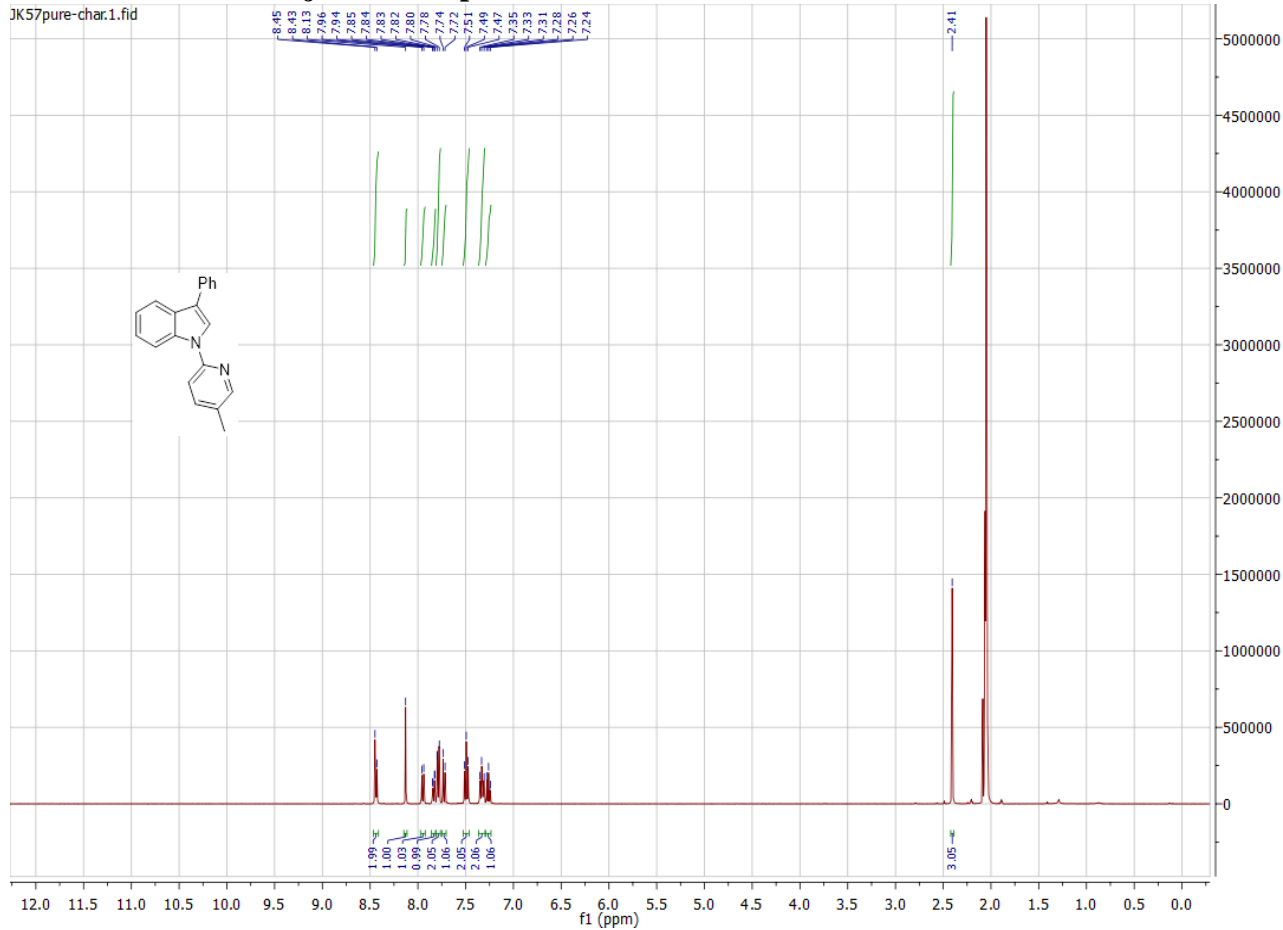
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

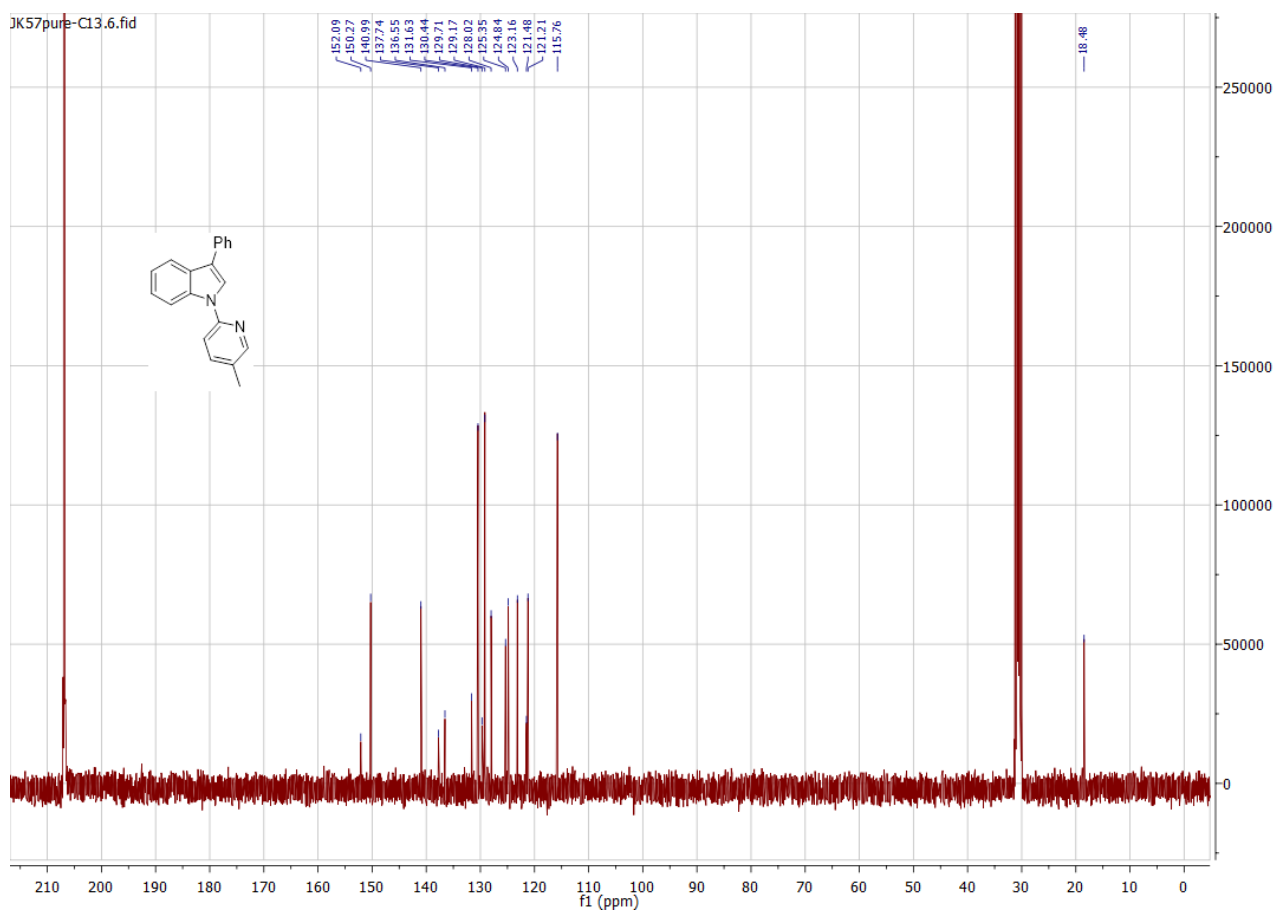
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 14.0



Yhdisteen 420 NMR- ja HRMS-spektrit

JK57pure-char.1.fid





[Mass Spectrum]

Data : JK57001 Date : 26-Nov-2020 13:12

Sample : JK57

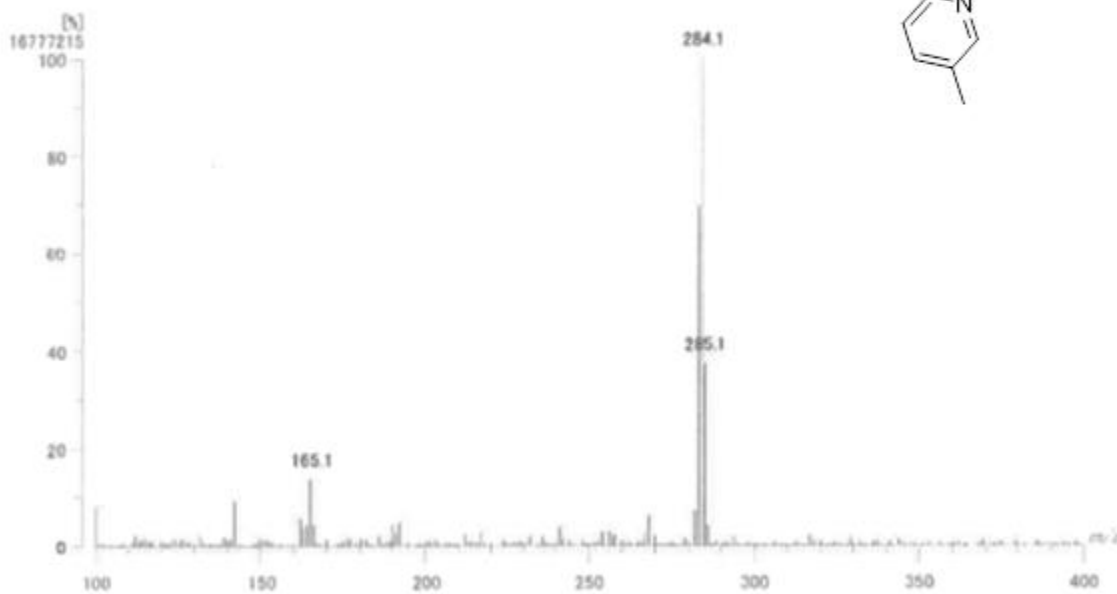
Note :

RT : 1.10 min Scan# : 34

Elements : C 24/0, H 48/0, N 2/0

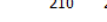
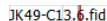
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 14.0



Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 284.1307	100.00	-2.3 / -0.6	14.0 C20 H16 N2

JK49-char.1.fid



[Mass Spectrum]

Date : jk49001 Date : 04-Dec-2020 14:16

Sample : jk49

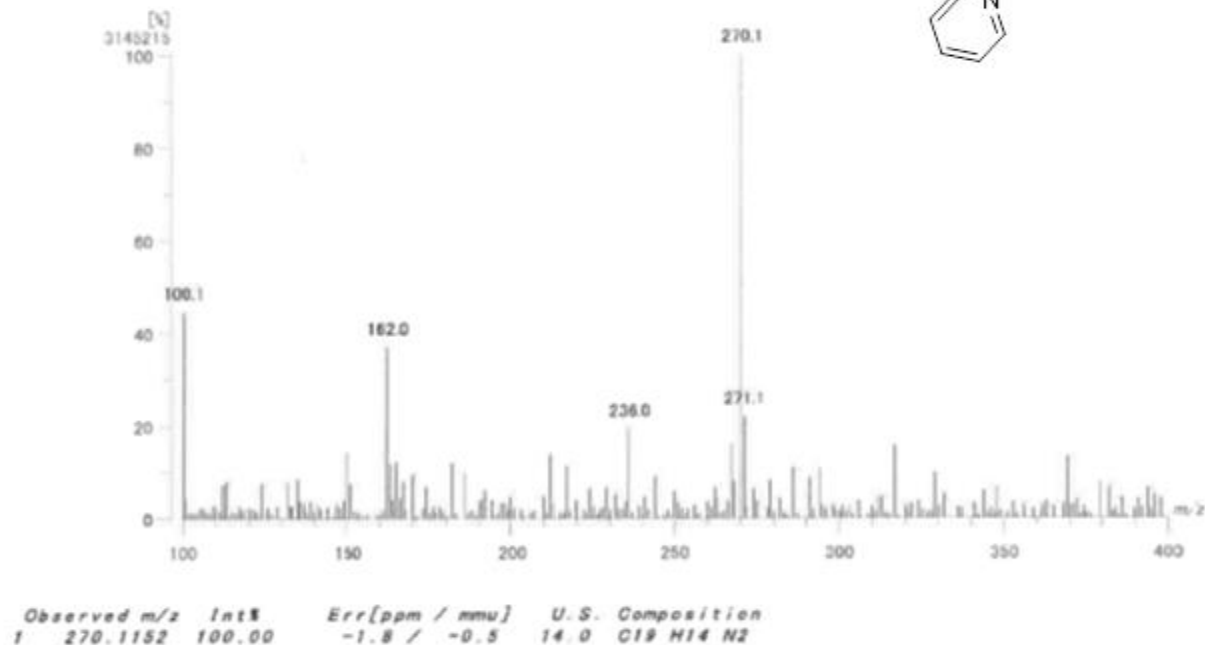
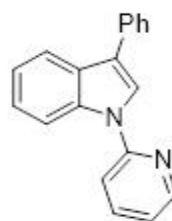
Note :

RT : 1.90 min Scan# : 59

Elements : C 24/0, H 19/0, N 2/0

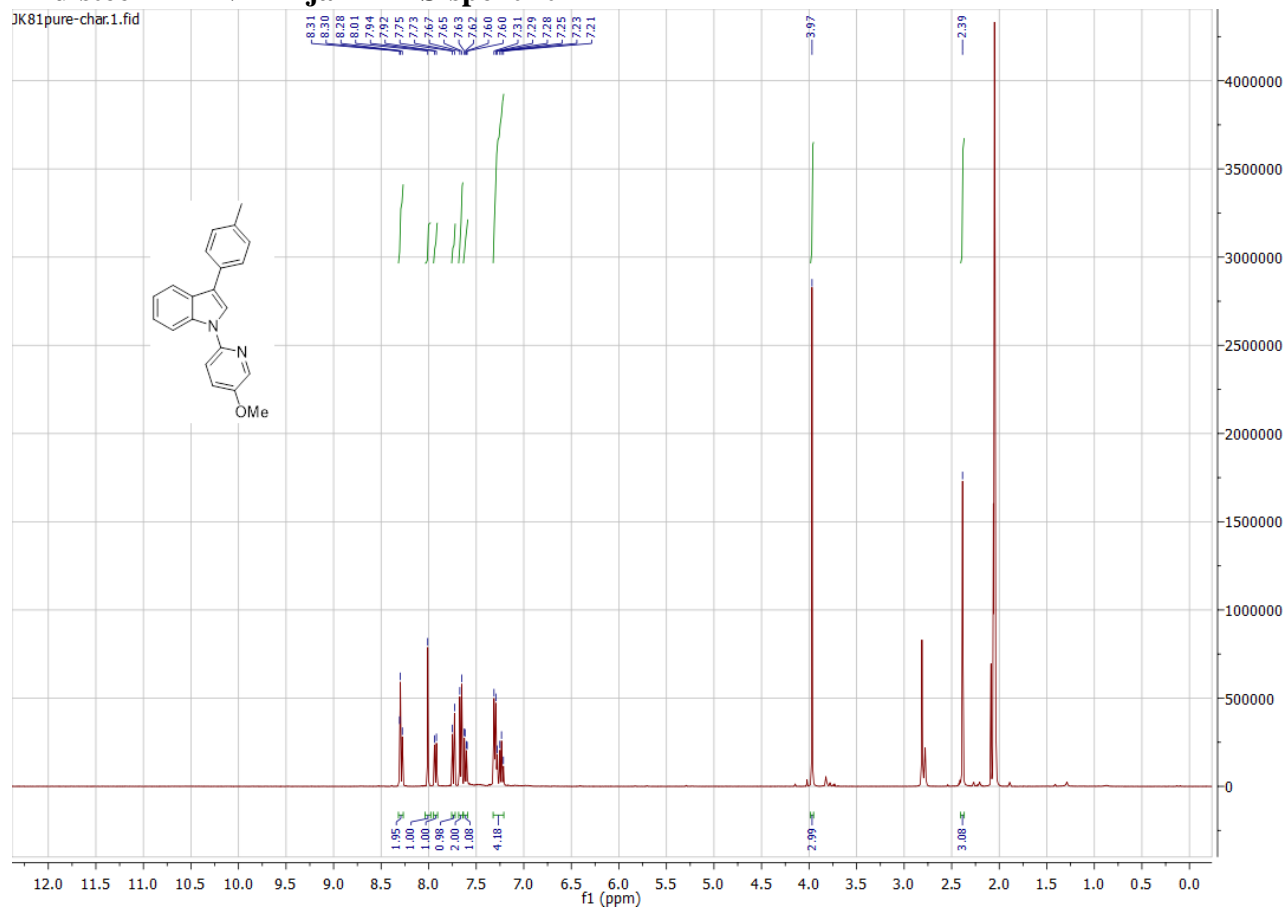
Mass Tolerance : 100Gppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

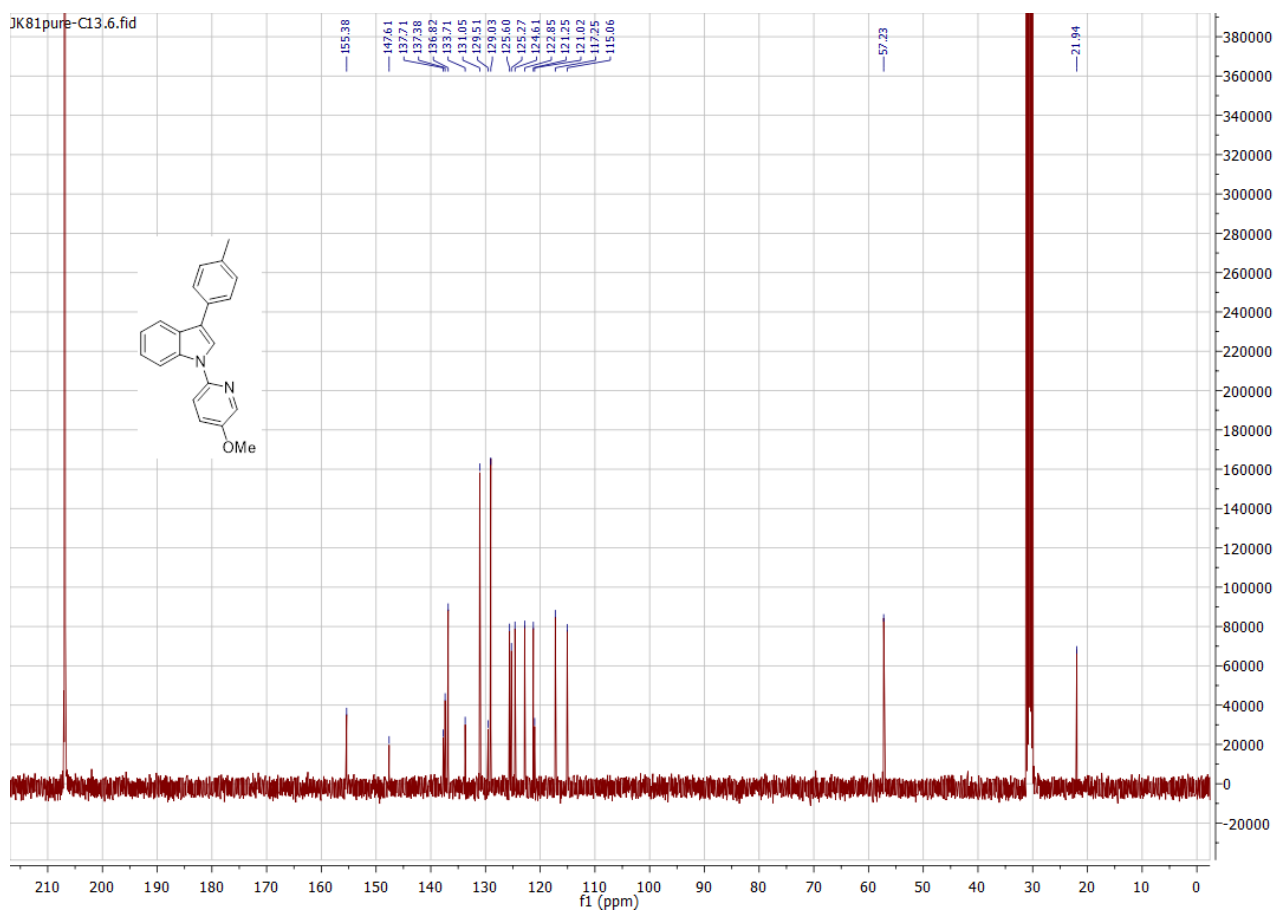
Unsaturation (U.S.) : -0.5 ~ 14.0



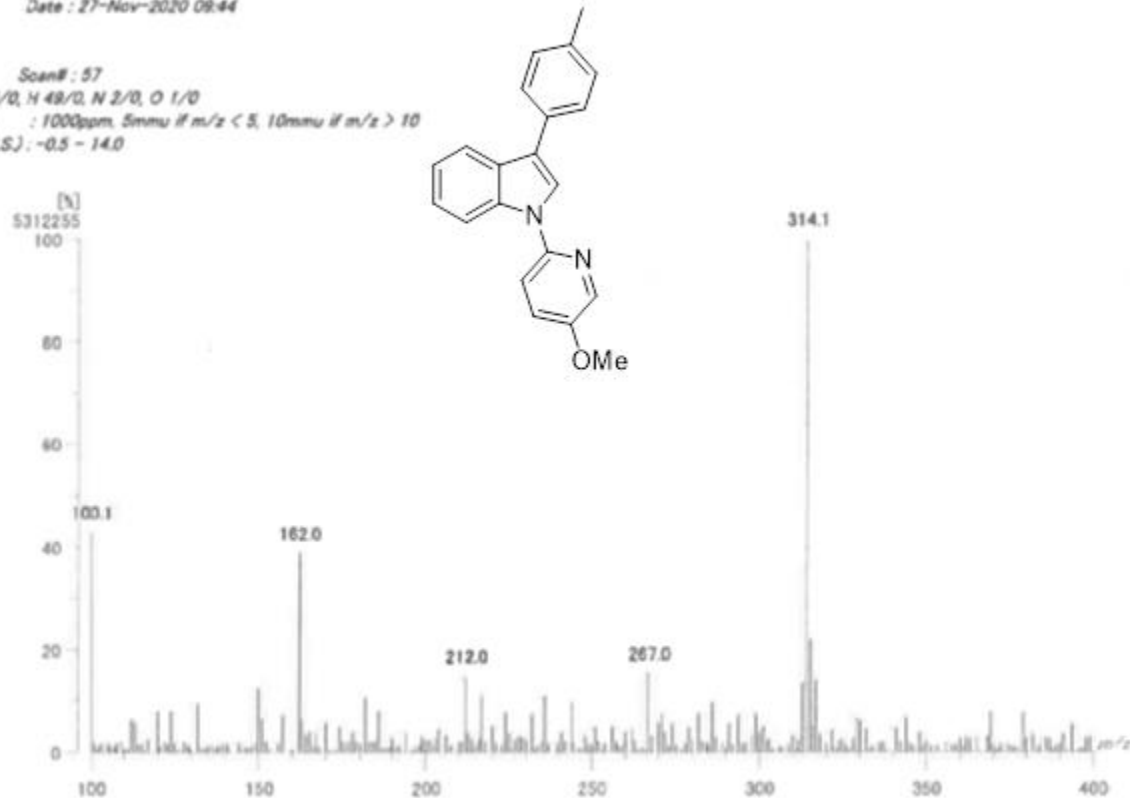
Yhdisteen 422 NMR- ja HRMS-spektrit

JK81pure-char.1.fid





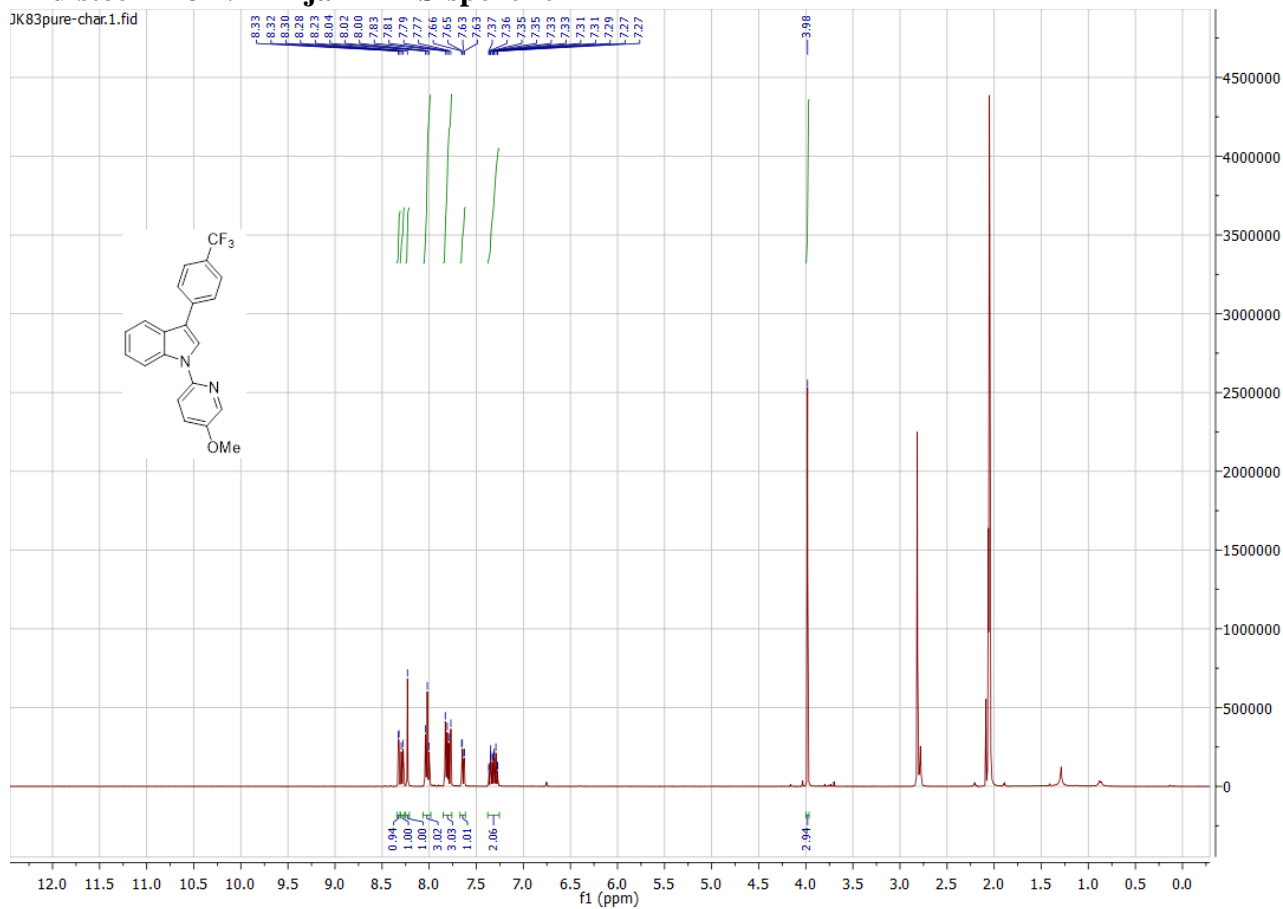
[Mass Spectrum]
 Data : JK81001 Date : 27-Nov-2020 09:44
 Sample : JK81
 Note :
 RT : 1.87 min Scan# : 57
 Elements : C 24/0, H 48/0, N 2/0, O 1/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 14.0



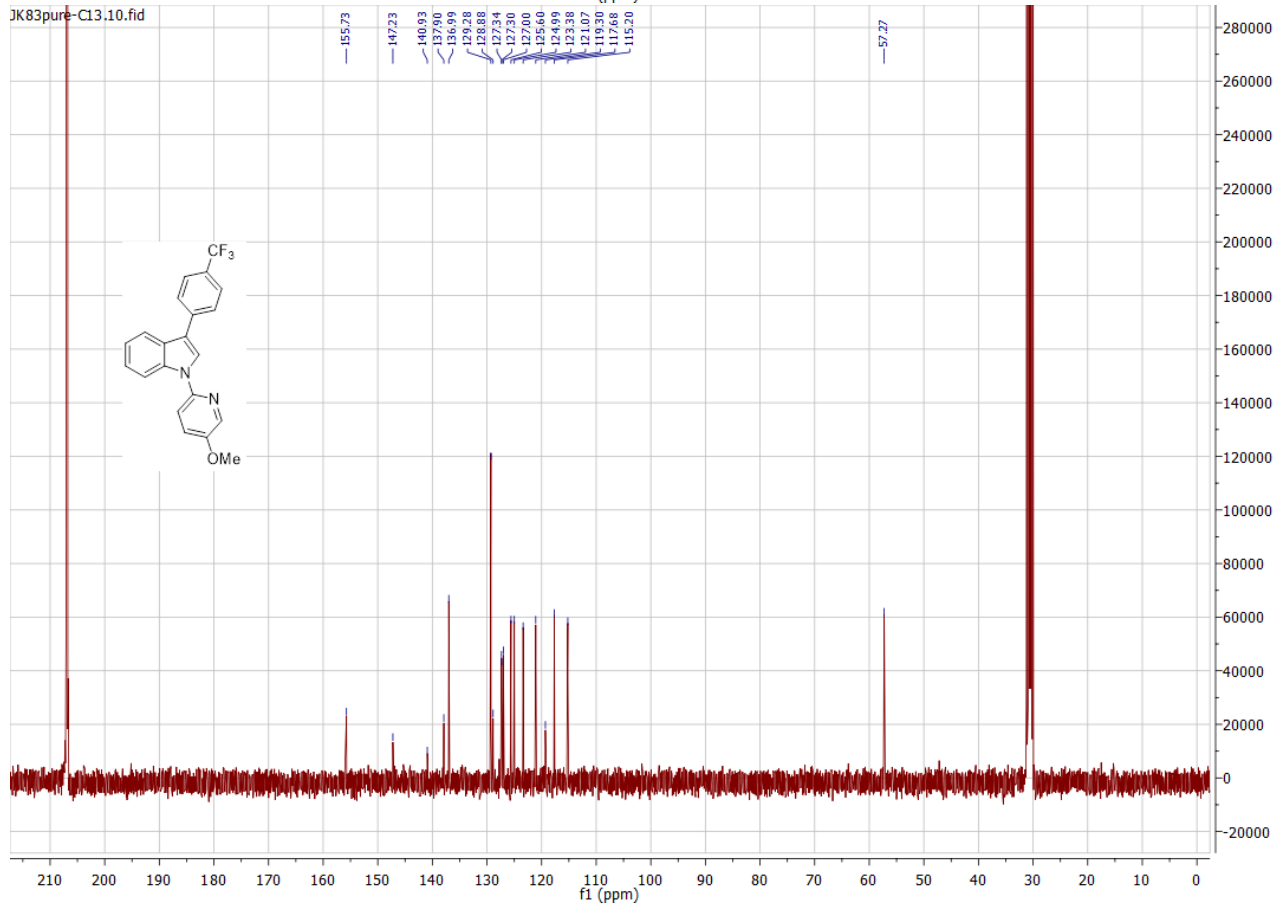
Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 314.1420	100.00	+0.3 / +0.1	14.0 C21 H18 N2 O

Yhdisteen 423 NMR- ja HRMS-spektrit

JK83pure-char.1.fid



JK83pure-C13.10.fid



[Mass Spectrum]

Date : JK83001 Date : 27-Nov-2020 12:15

Sample : JK83

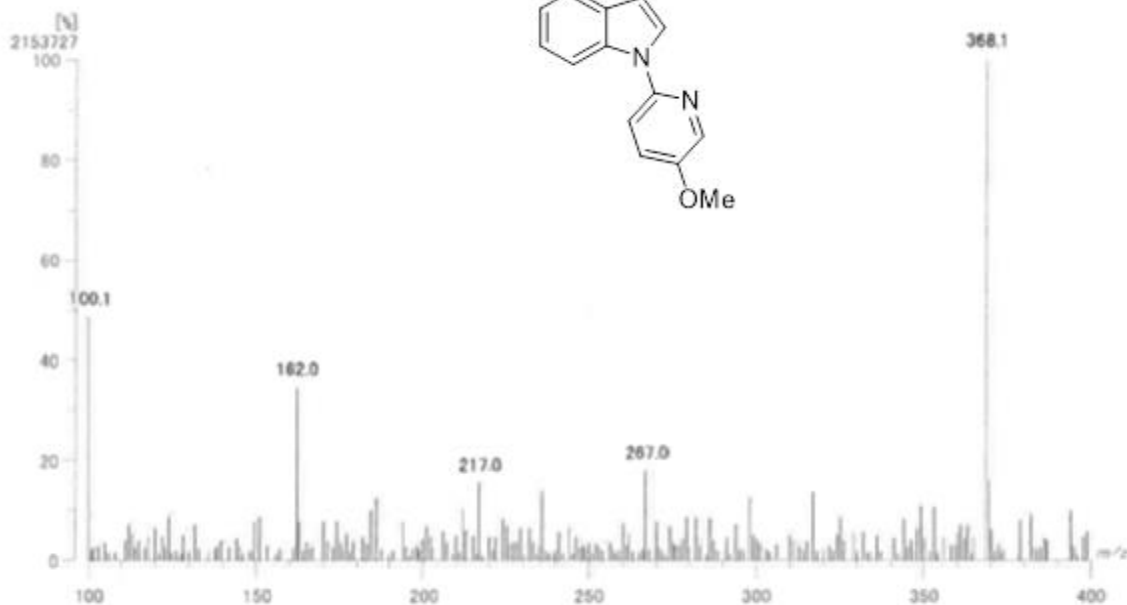
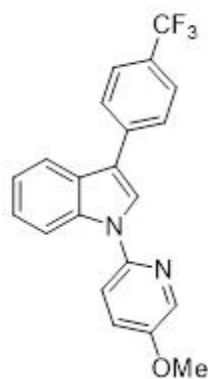
Note :

RT : 2.54 min Scan# : 77

Elements : C 24/0, H 49/0, F 3/0, N 2/0, O 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

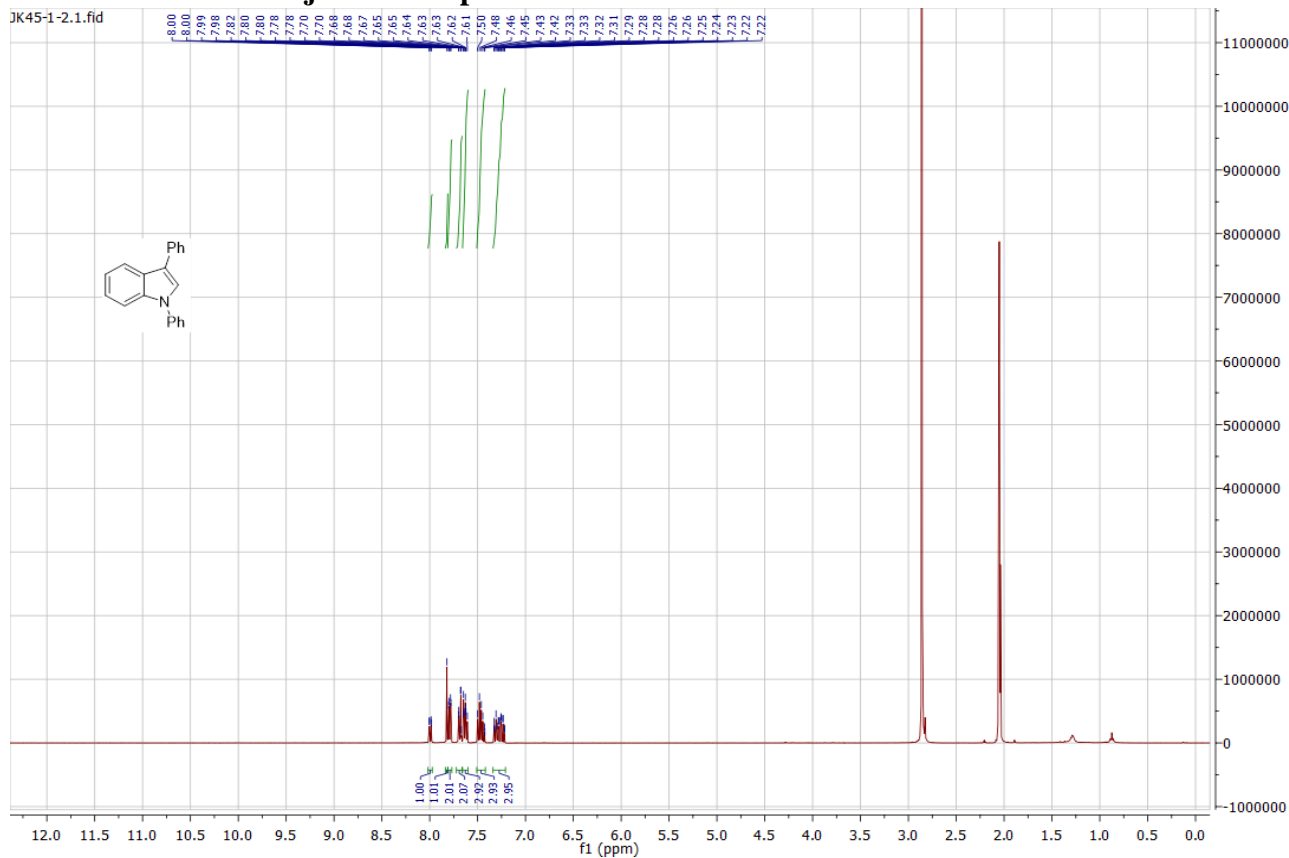
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 14.0

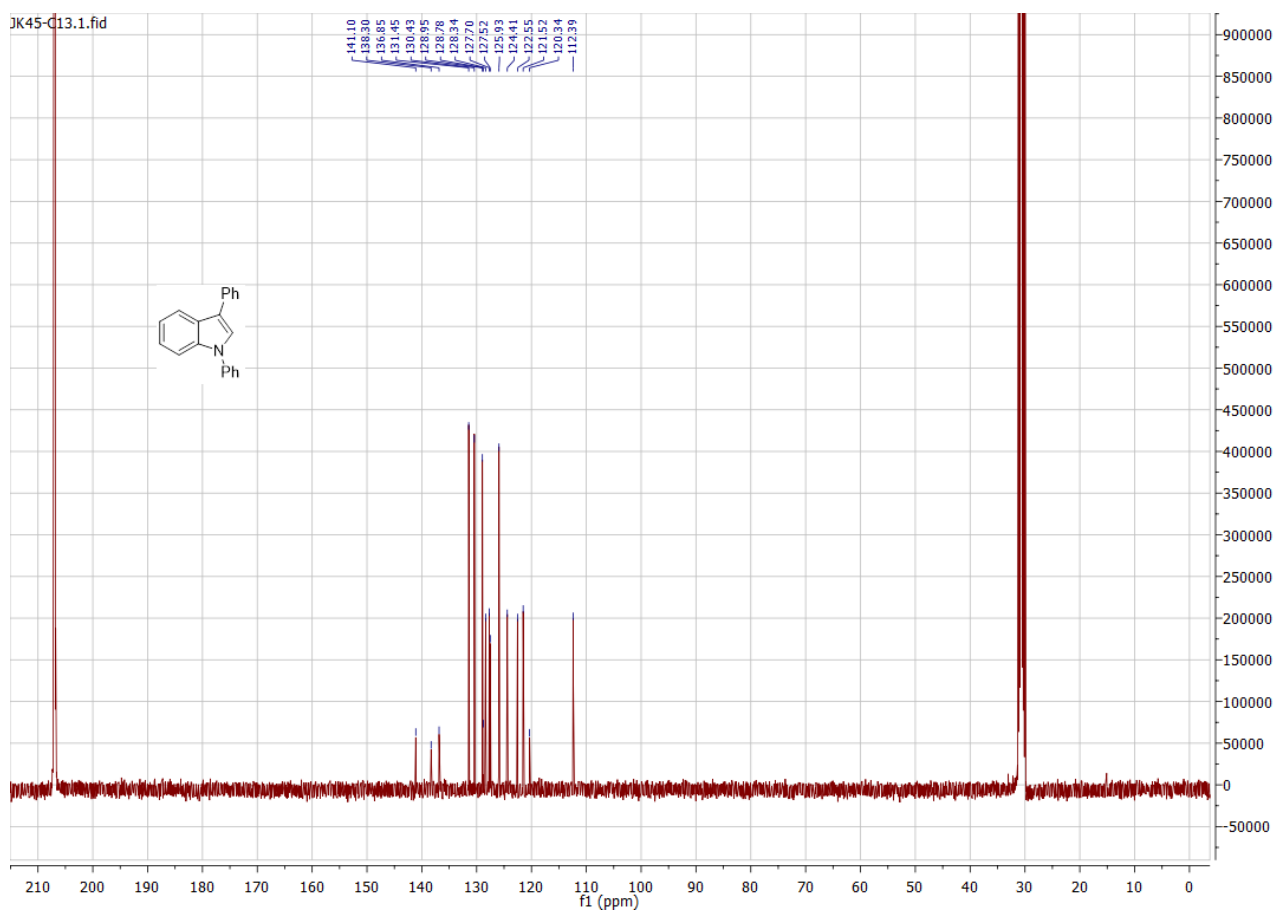


Observed m/z	Int%	Err(ppm / mmu)	U.S. Composition
1 368.1134	100.00	-0.7 / -0.2	14.0 C21 H15 F3 N2 O

Yhdisteen 424 NMR- ja HRMS-spektrit

JK45-1-2.1.fid





[Mass Spectrum]

Data : JK45001 Date : 26-Nov-2020 10:07

Sample : JK45

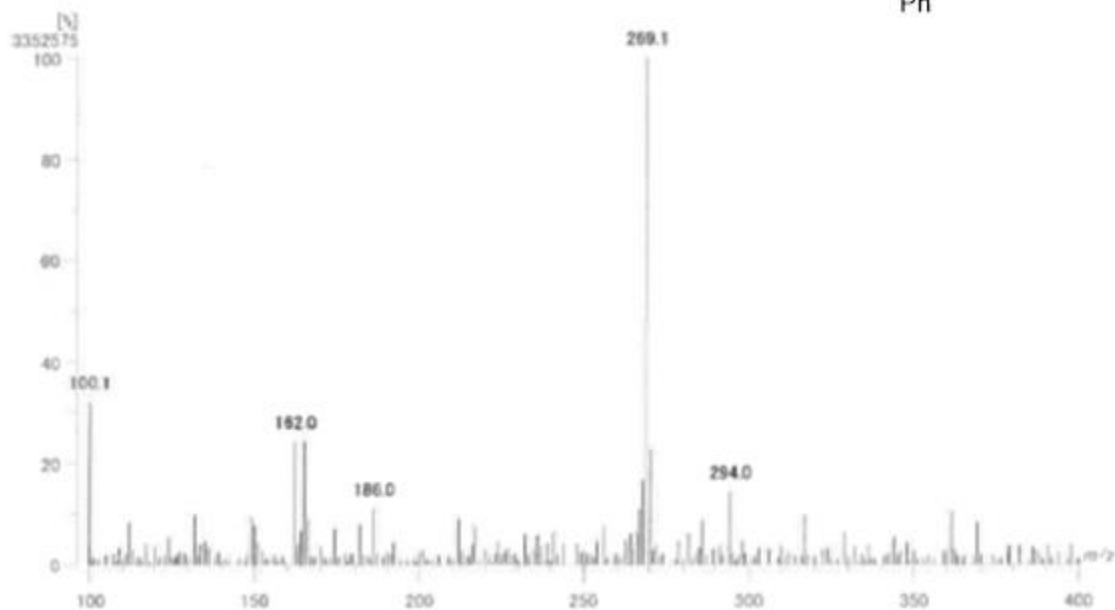
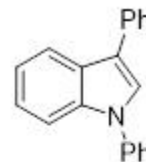
Note :

RT : 0.80 min Scan# : 25

Elements : C 24/0, H 48/0, N 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

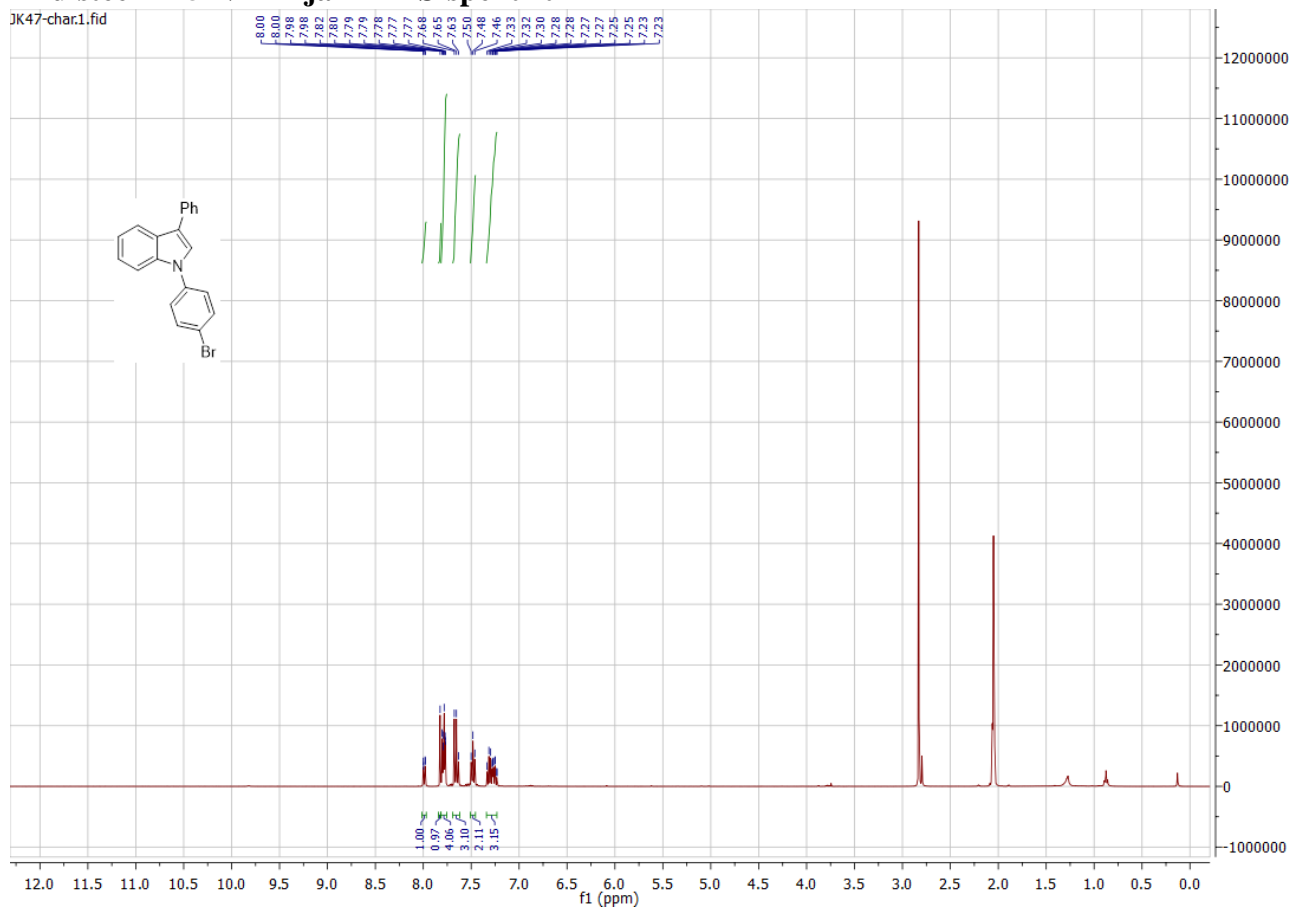
Unsaturation (U.S.) : -0.5 ~ 14.0



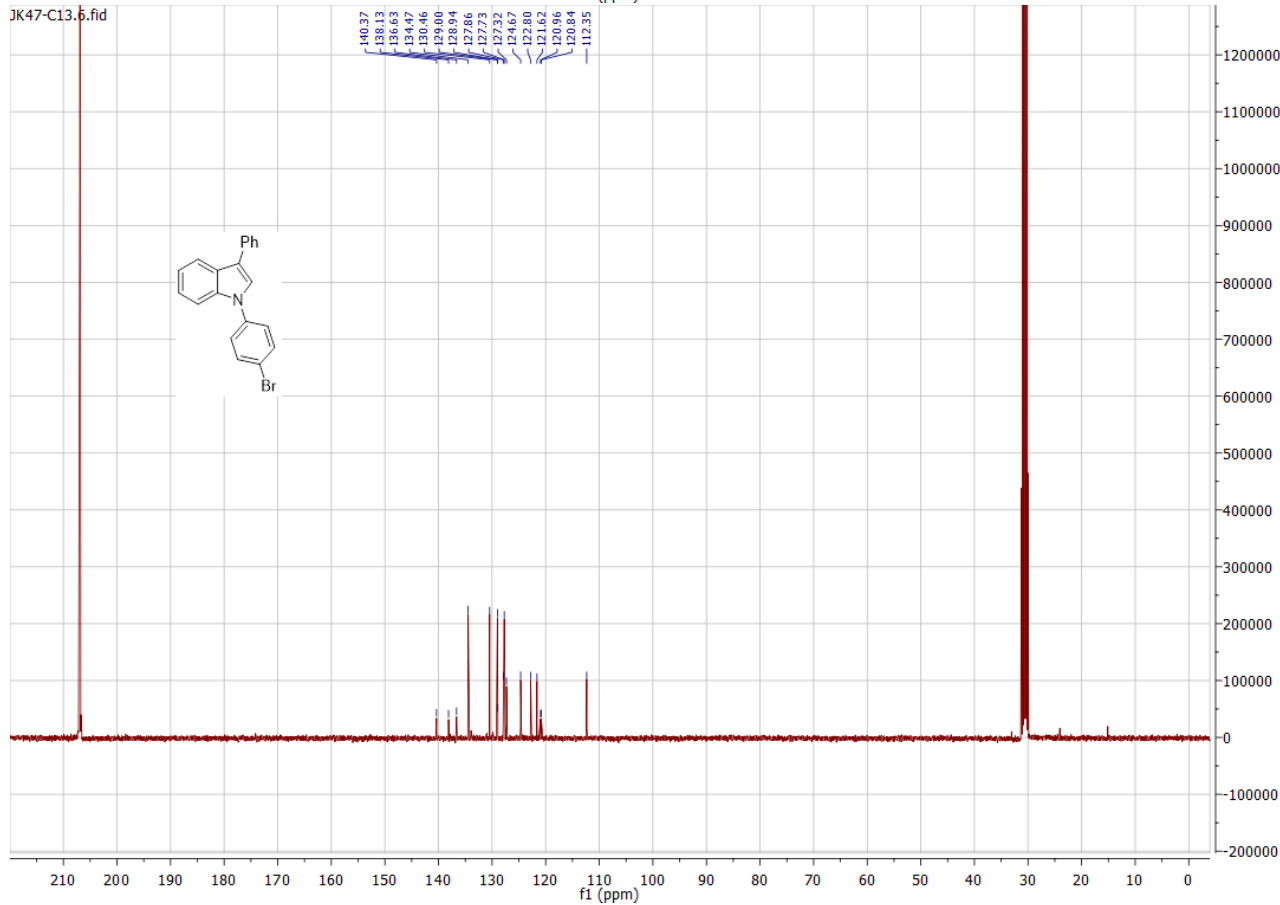
Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 269.1204	100.00	-0.2 / -0.0	14.0 C20 H15 N

Yhdisteen 425 NMR- ja HRMS-spektrit

JK47-char1.fid



JK47-C13.6.fid



[Mass Spectrum]

Data : jk47001 Date : 27-Nov-2020 10:49

Sample : jk47

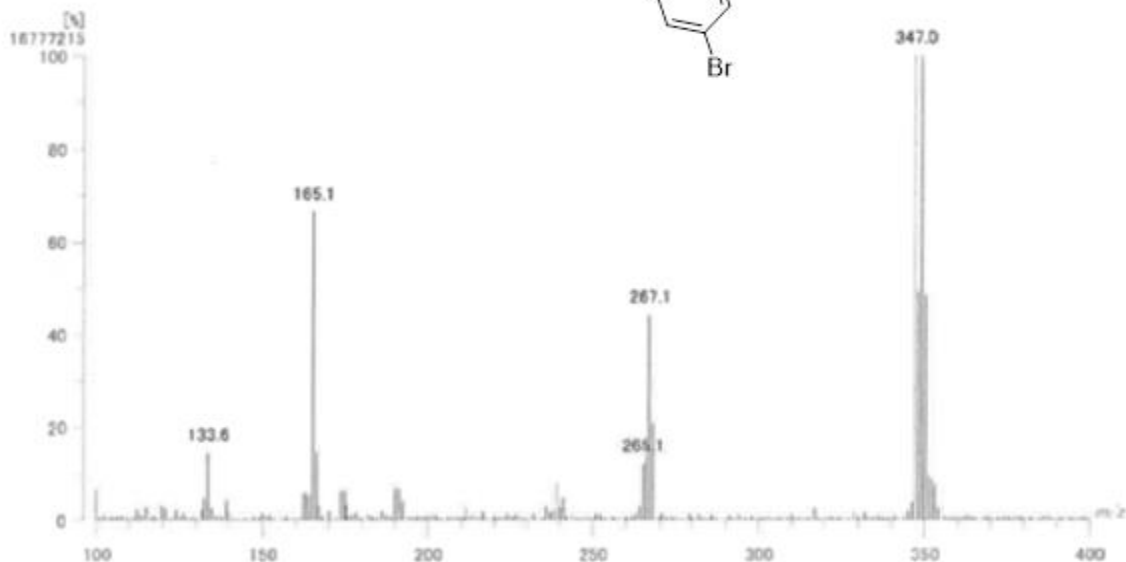
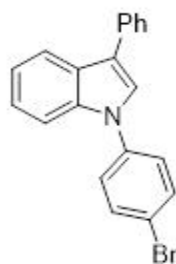
Notes :

RT : 0.80 min Scan# : 25

Elements : C 24/0, H 49/0, 79Br 1/0, 81Br 1/0, N 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

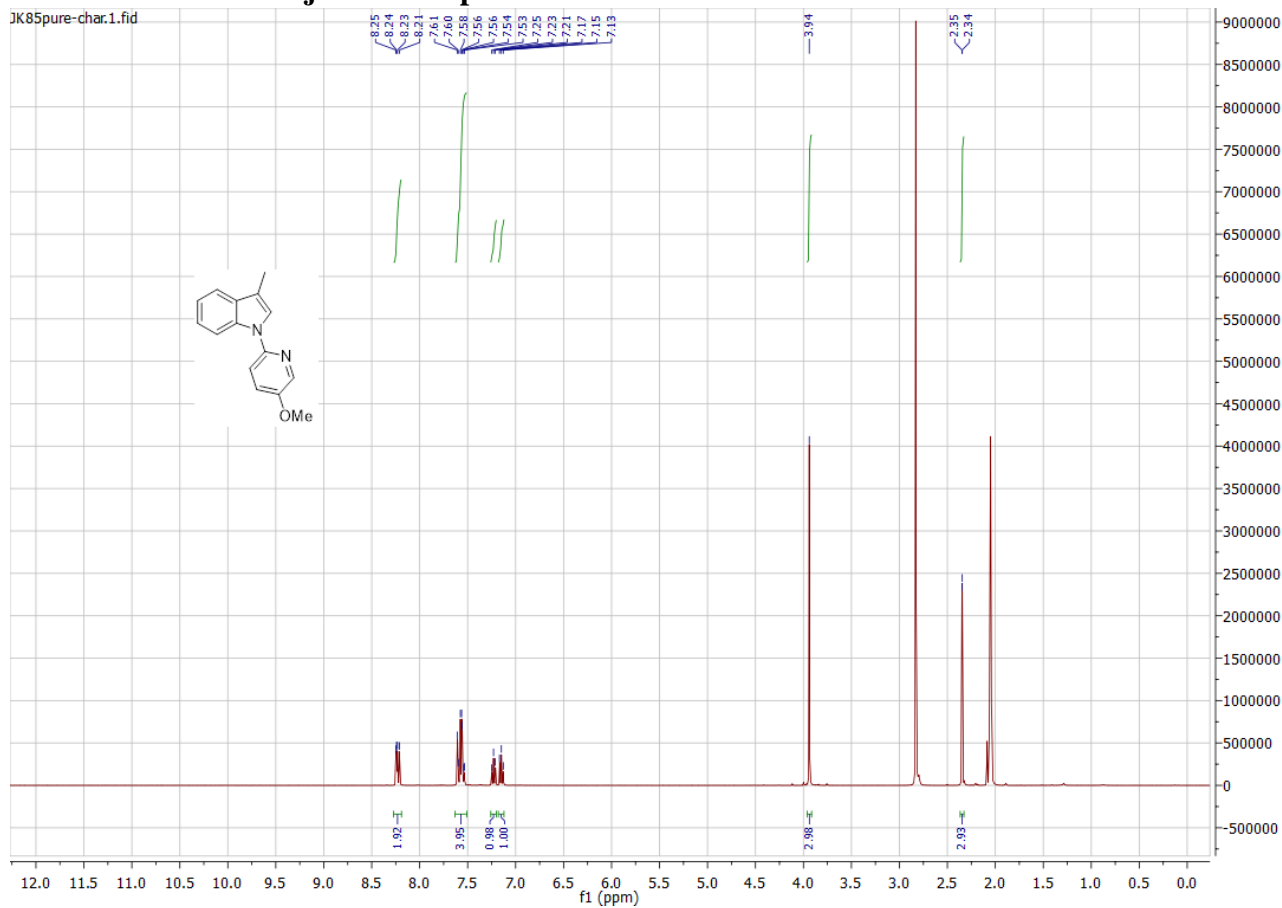
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 14.0

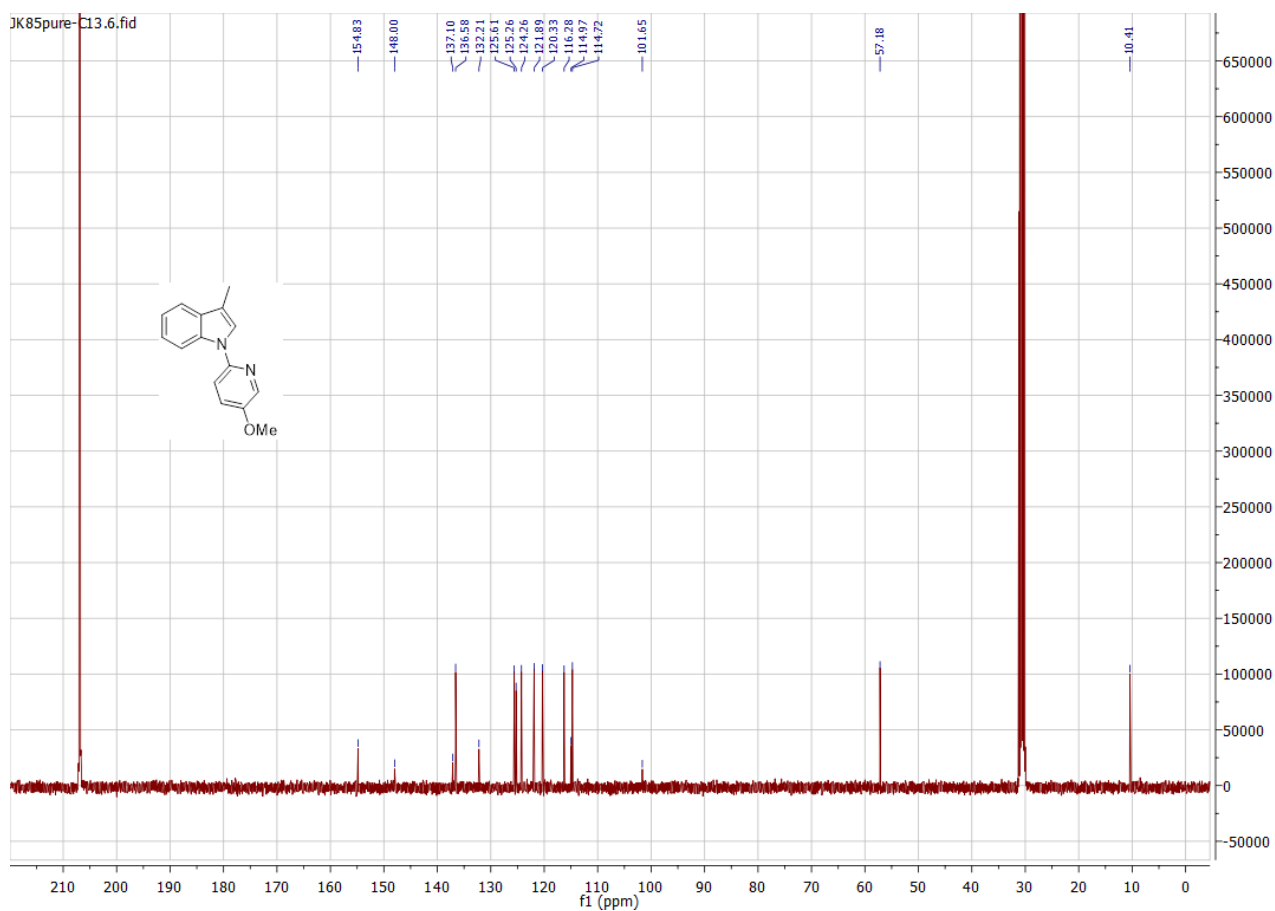


Observed m/z	Int%	Err [ppm / mmu]	U.S. Composition
347.0315	100.00	+1.6 / +0.5	14.0 C20 H14 79Br N

Yhdisteen 426 NMR- ja HRMS-spektrit

JK85pure-char.1.fid





[Mass Spectrum]

Data : JK85001 Date : 25-Nov-2020 13:34

Sample : JK85

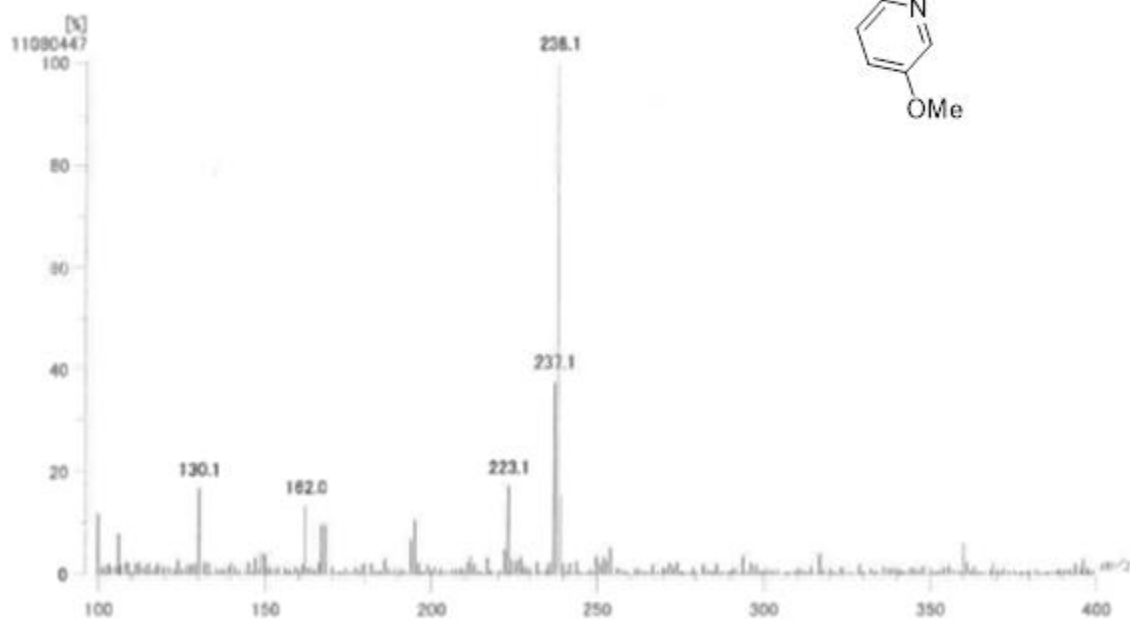
Note :

RT : 0.77 min Scan# : 24

Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

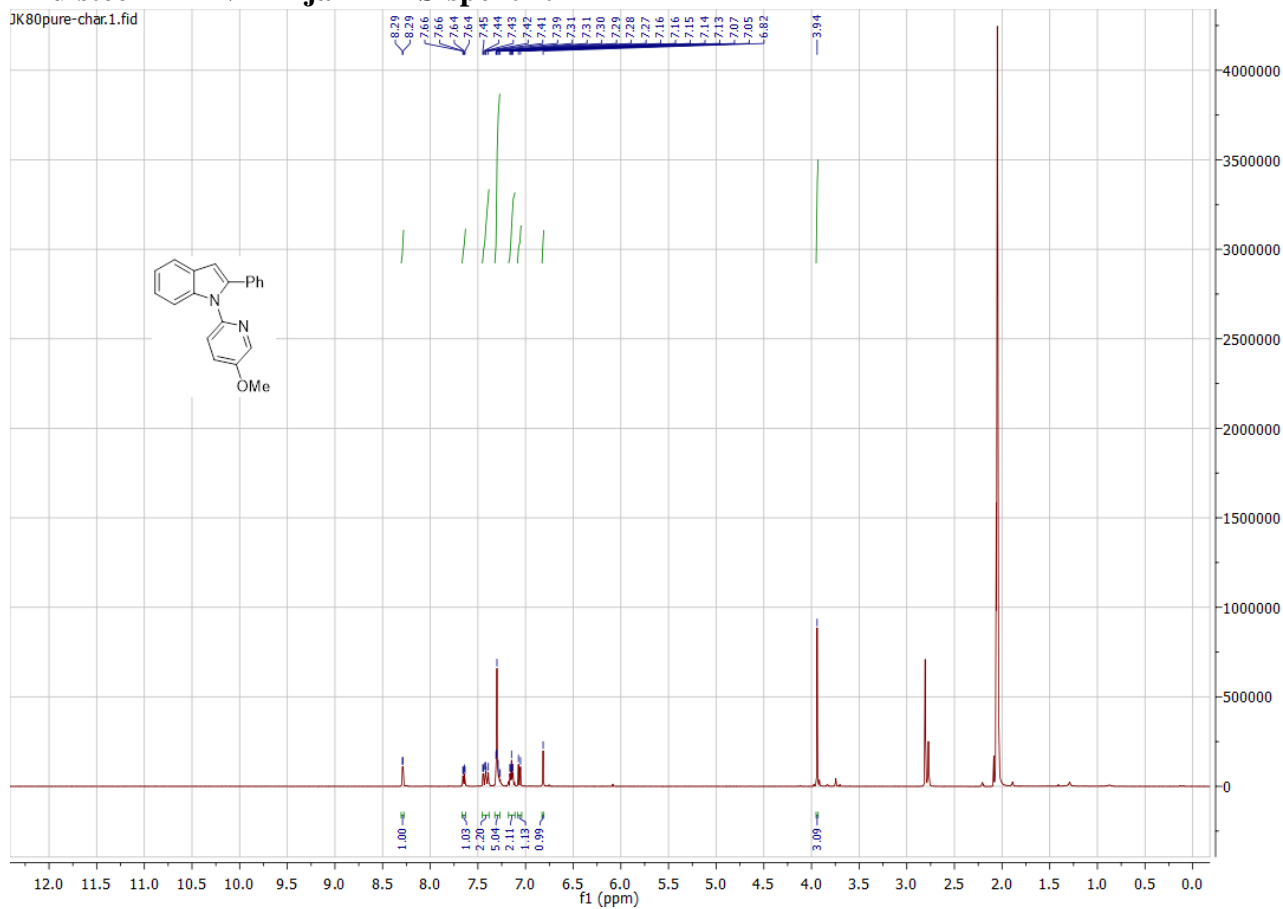
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0



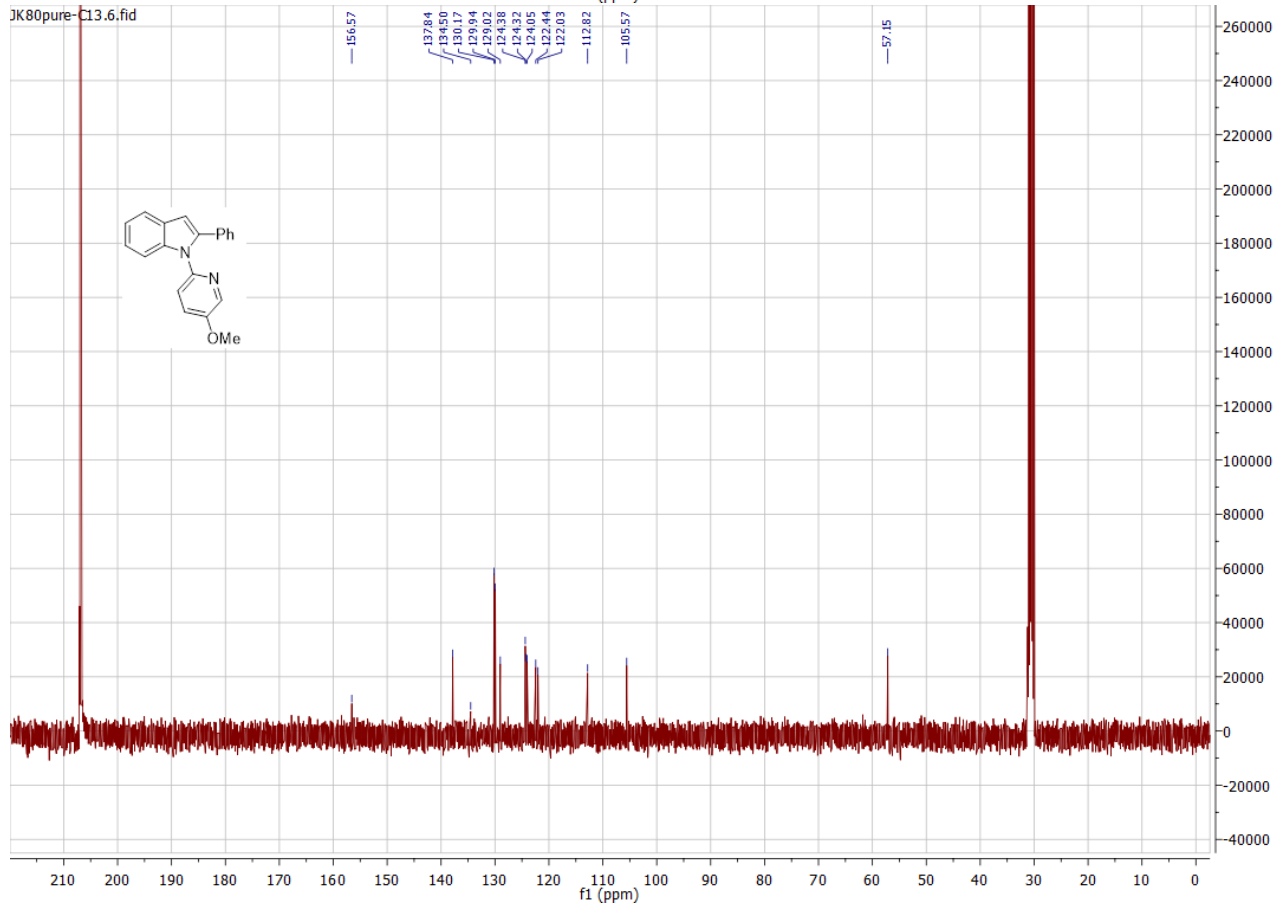
Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1 238.1114	100.00	+3.3 / +0.8	10.0 C15 H14 N2 O

Yhdisteen 427 NMR- ja HRMS-spektrit

JK80pure-char.1.fid



JK80pure-C13.6.fid



[Mass Spectrum]

Data : jk80001 Date : 26-Nov-2020 15:02

Sample : jk80

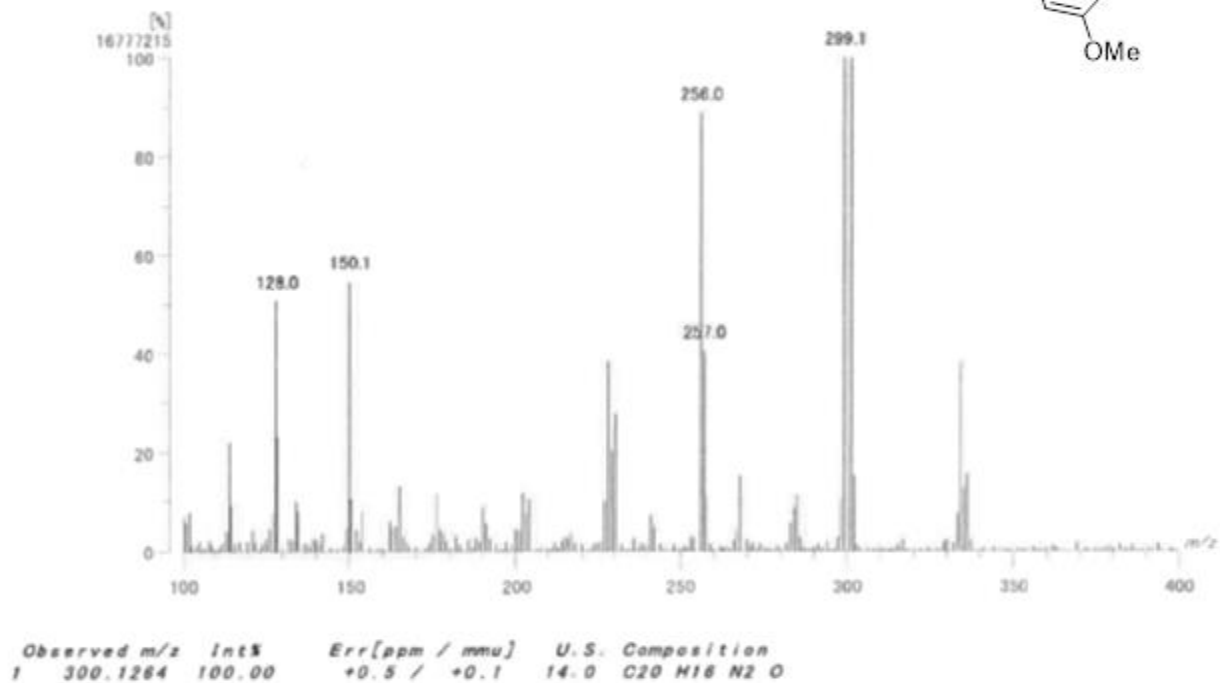
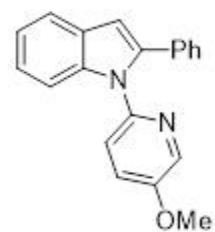
Note :

RT : 1.04 min Scan# : 32

Elements : C 24/0, H 48/0, N 2/0, O 1/0

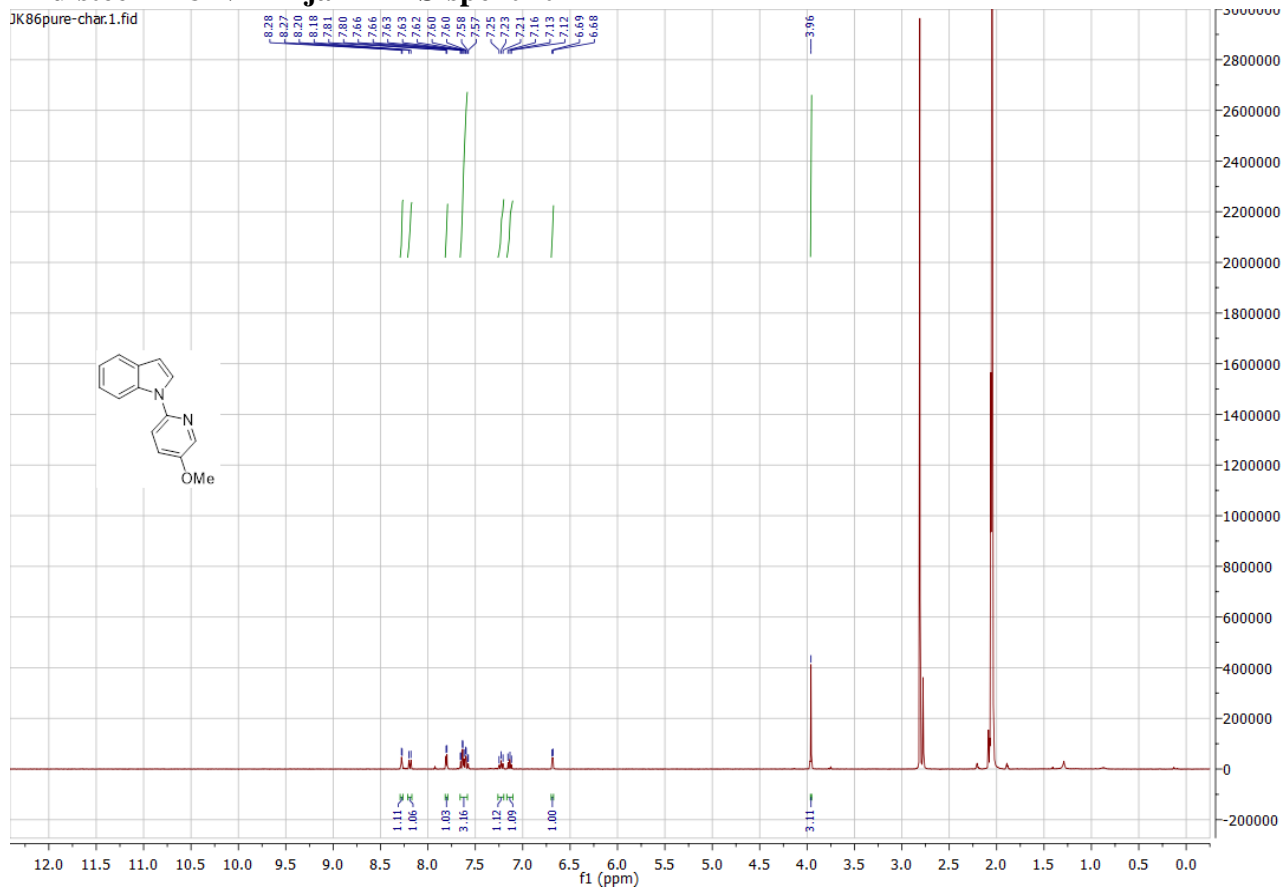
Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

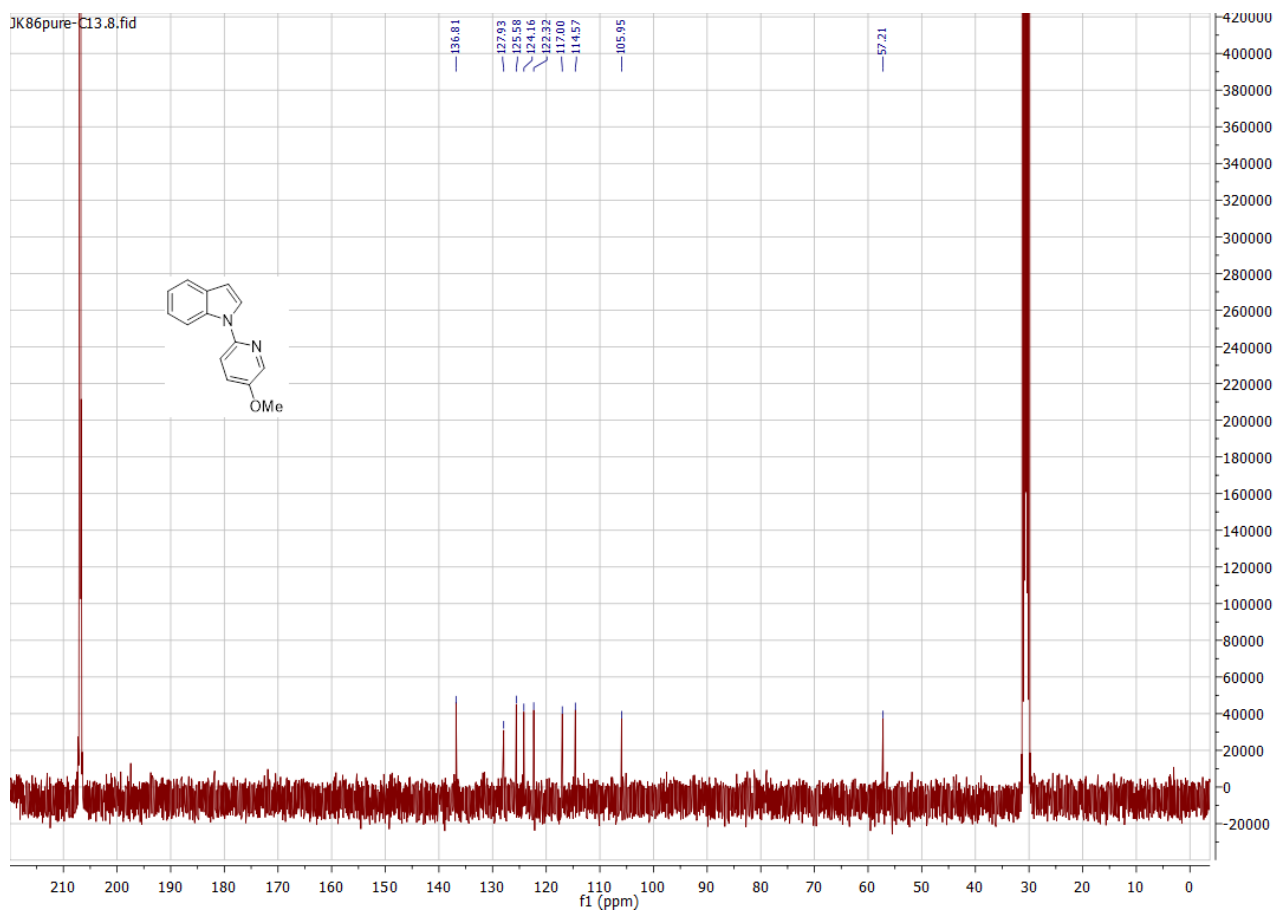
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 14.0



Yhdisteen 428 NMR- ja HRMS-spektrit

JK86pure-char.1.fid





[Mass Spectrum]

Data : JK86001 Date : 25-Nov-2020 12:58

Sample : JK86

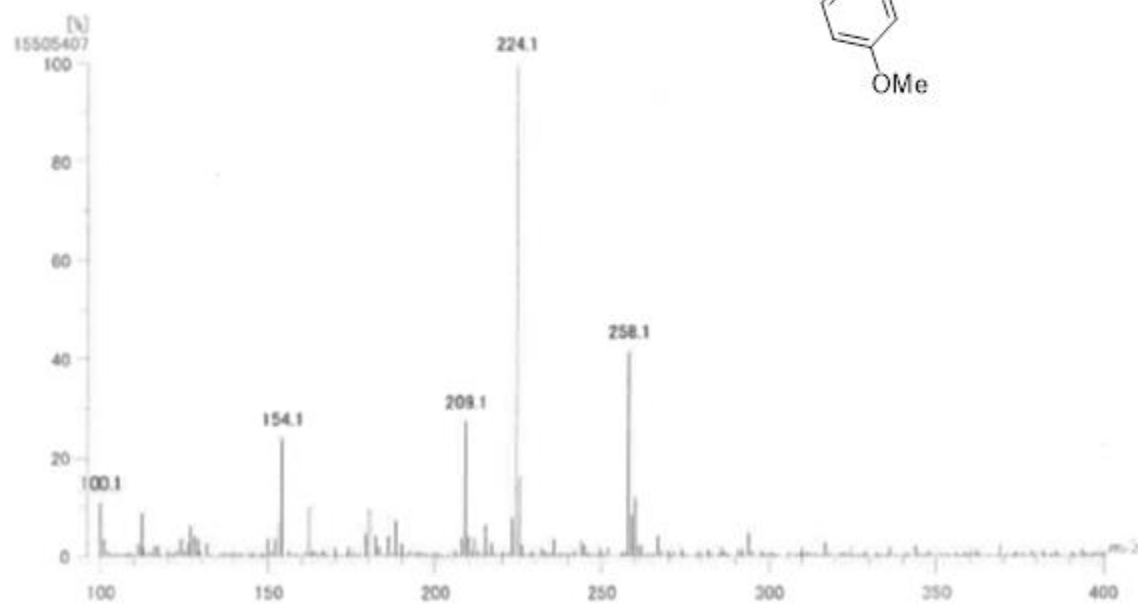
Note :

RT : 0.40 min Scan# : 13

Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

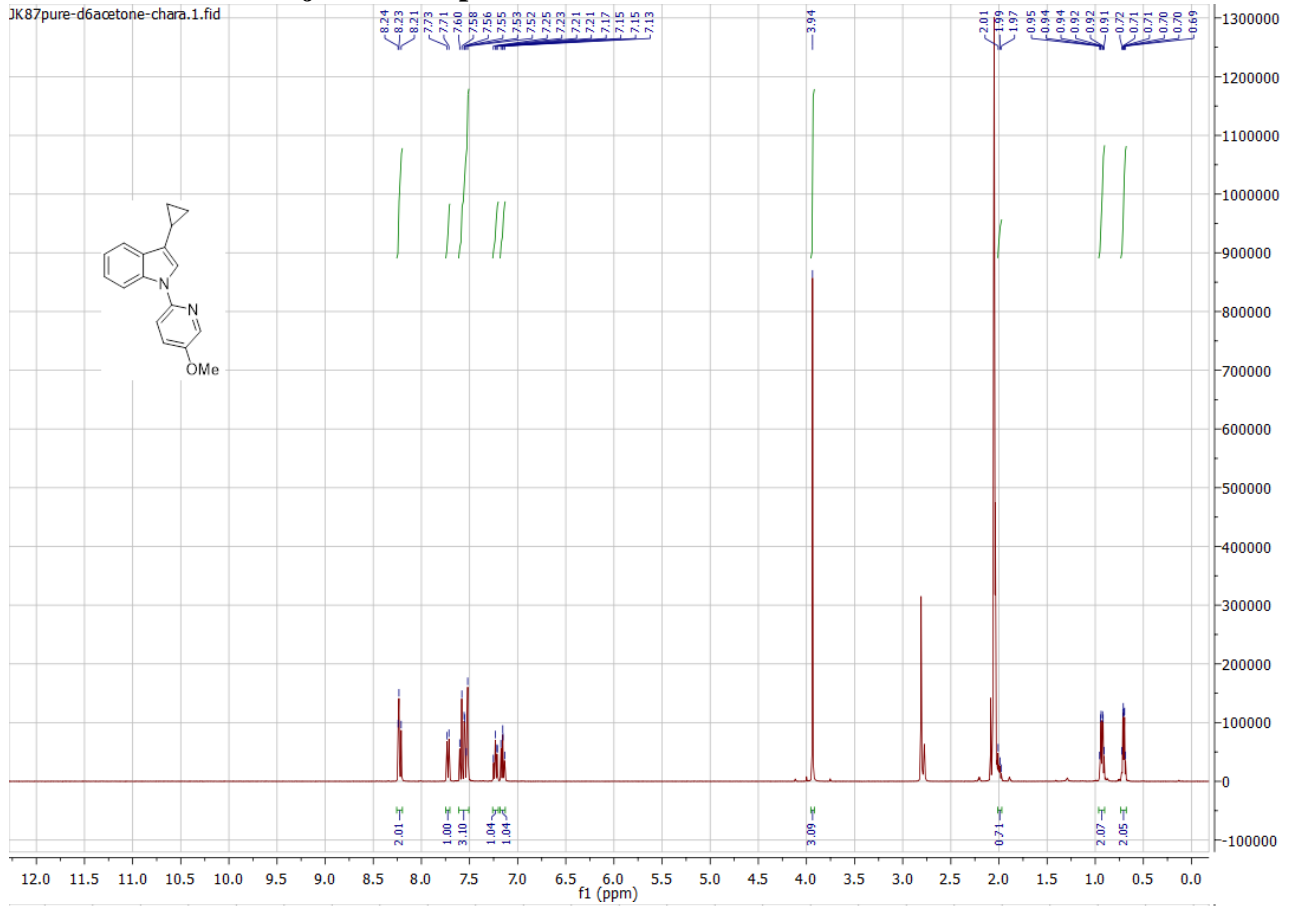
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0



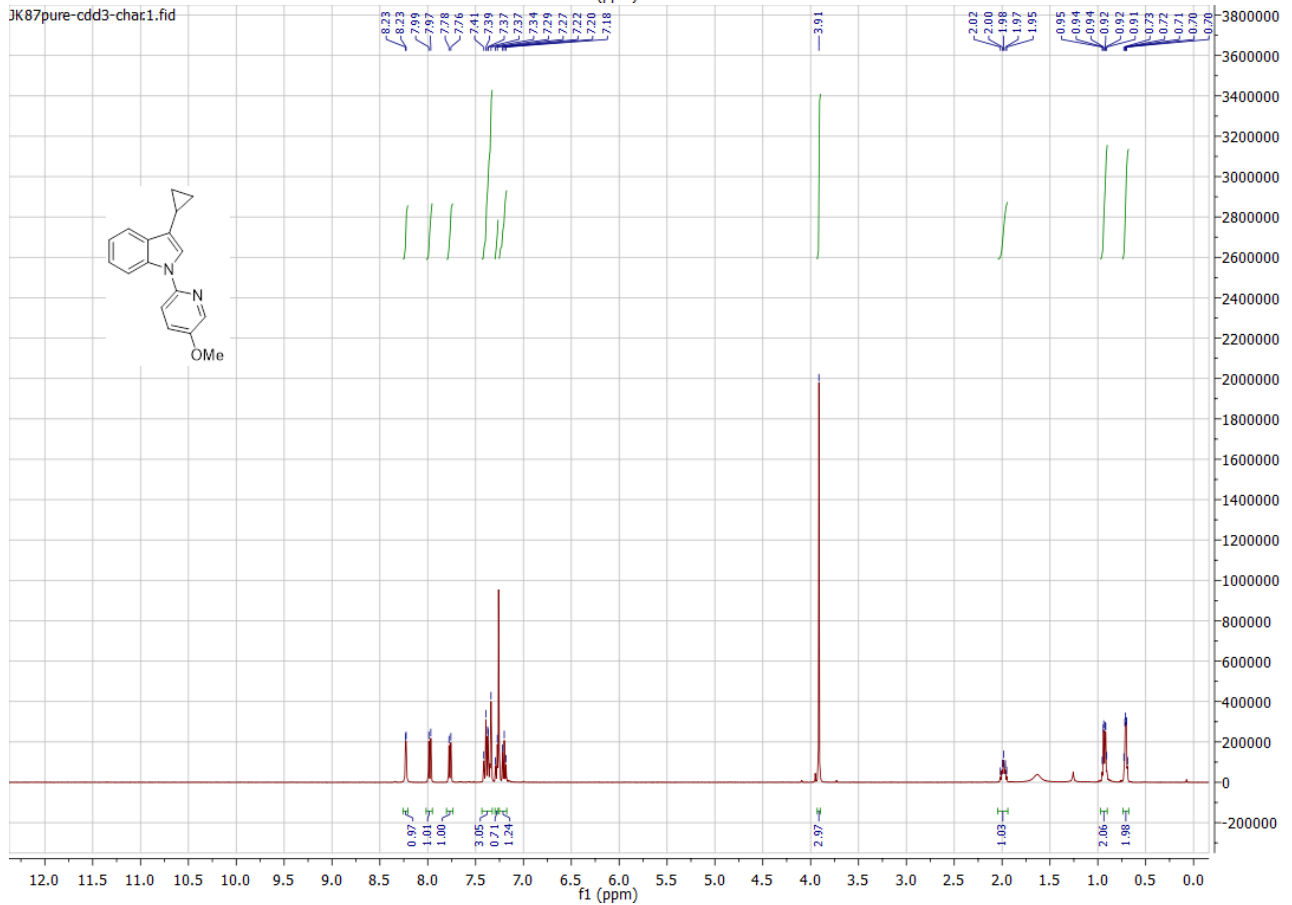
Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
1	224.0945	100.00	-2.1 / -0.5 10.0 C14 H12 N2 O

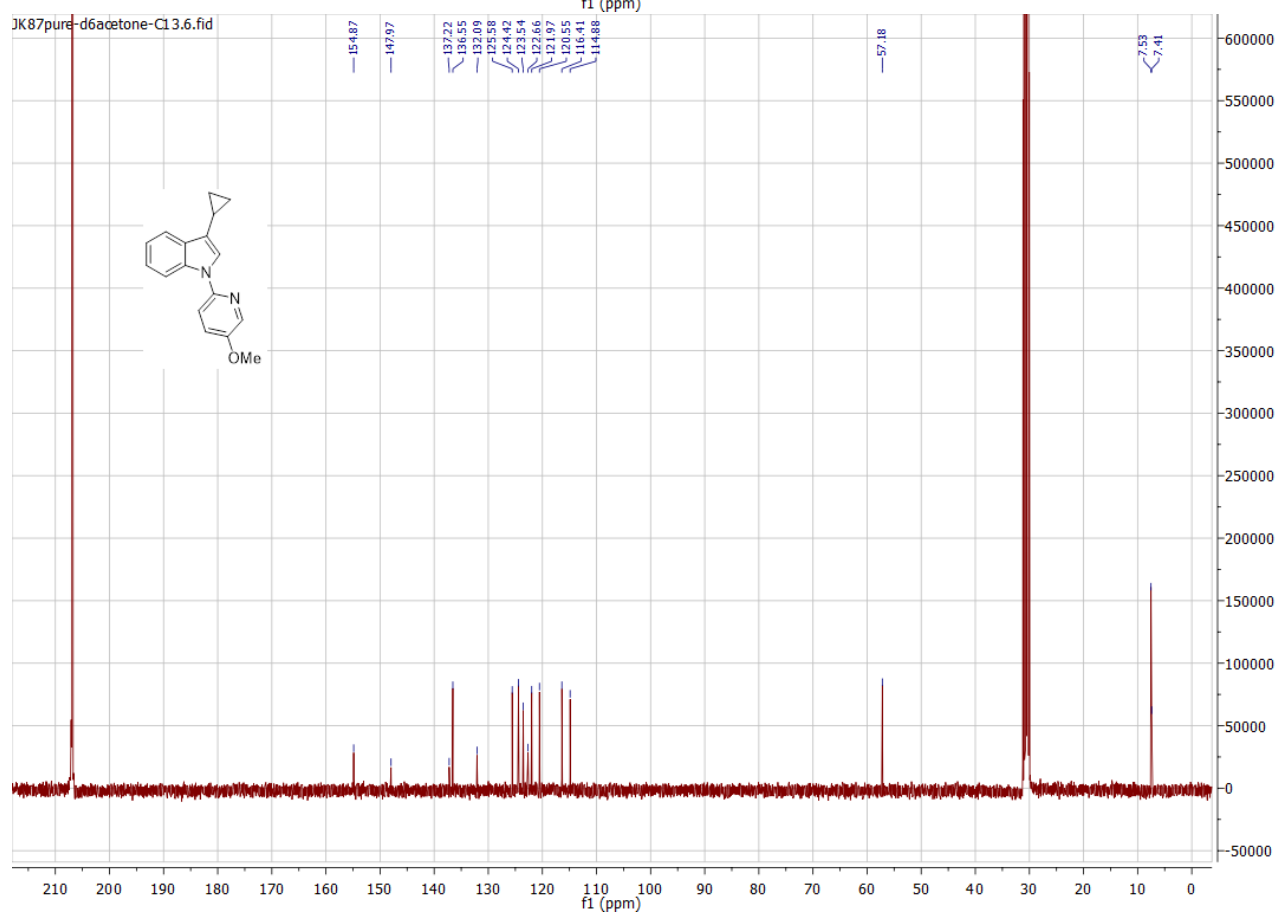
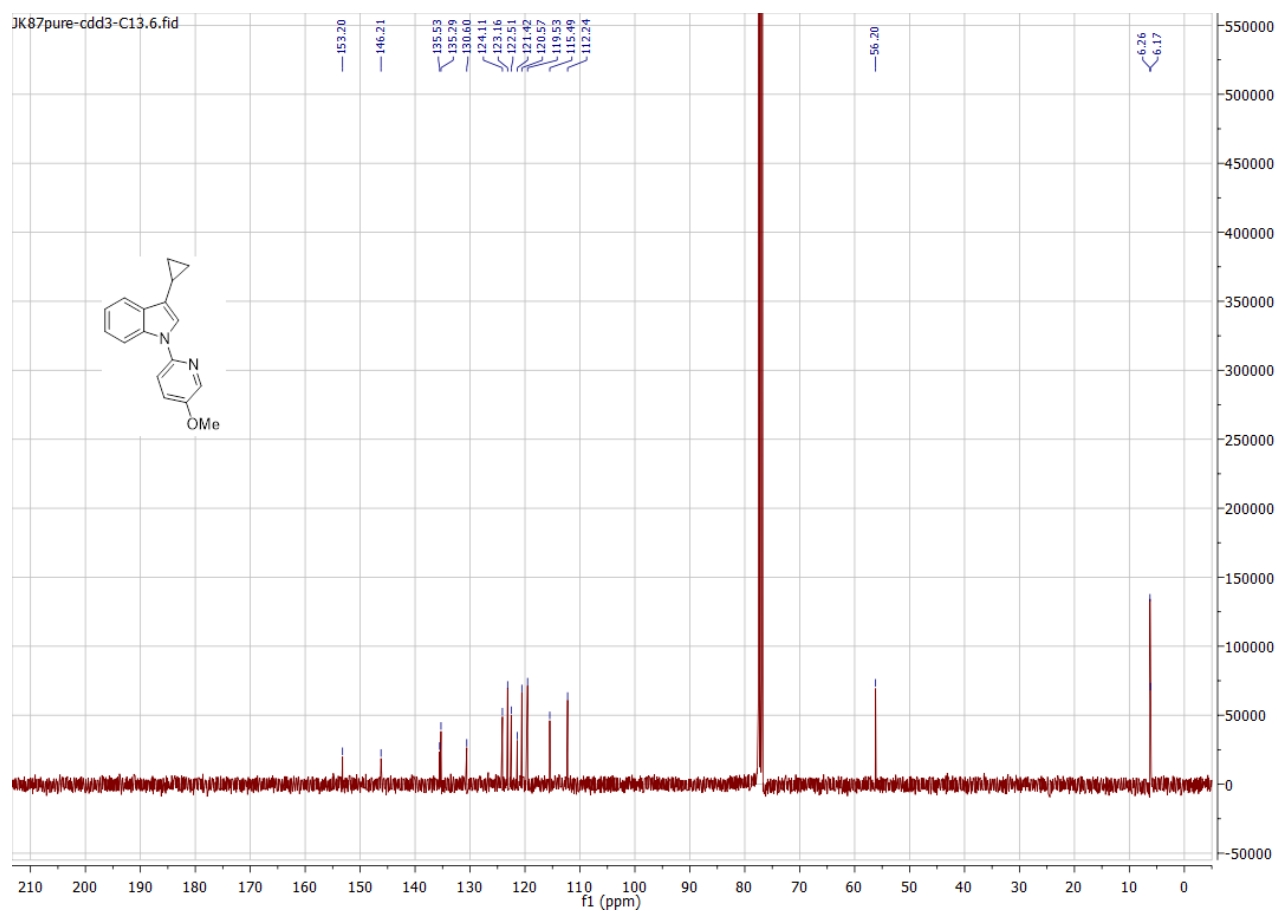
Yhdisteen 429 NMR- ja HRMS-spektrit

JK87pure-d6acetone-chara.1.fid



JK87pure-cdd3-chara.1.fid





[Mass Spectrum]

Data : jk87001 Date : 26-Nov-2020 09:35

Sample : jk87

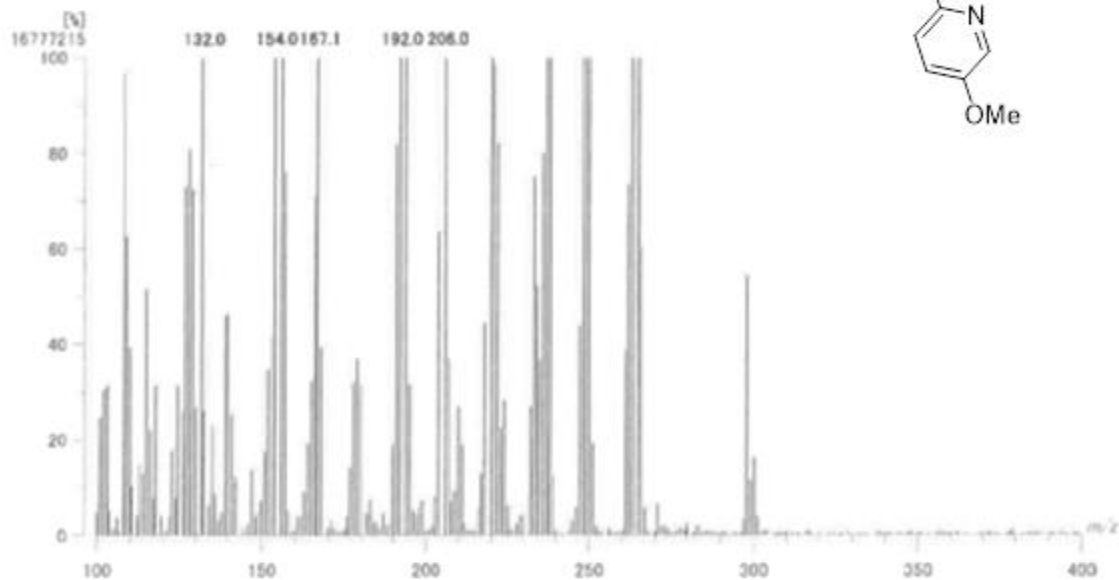
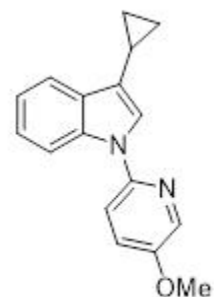
Notes :

RT : 0.47 min Scan# : 15

Elements : C 24/0, H 49/0, N 2/0, O 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 5mmu if m/z < 5, 10mmu if m/z > 10

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 11.0



Observed m/z	Int%	Err [ppm / mmu]	U.S. Composition
1 264.1262	100.00	-0.2 / -0.1	11.0 C17 H16 N2 O

Yhdisteen 35 NMR-spektrit

JK52-CDCl3-char.1.fid

